

R. Musselings

1943



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554405_0081

DER EINFLUSS VON ALKOHOL
UND VON ALKOHOLISCHEN GETRÄNKEN AUF DIE LEBER,
GEMESSEN AN DER TRANSAMINASE-AKTIVITÄT

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

WERNER NESSLING

aus Pirmasens/Pfalz



MAINZ

1963

Dekan:	Professor Dr. H. Bredt
Referent:	Professor Dr. Dr. G. Gillissen
Korreferent:	Professor Dr. H. Kliewe
Tag der mündl. Prüfung:	11. Februar 1963

GESAMTHERSTELLUNG:

DITTERS BÜRODIENST, MAINZ, Augustinerstraße 64-66

INHALT

1. Einleitung und Ziel der Arbeit
2. Alkohol und Leber (literarische Übersicht)
3. Die Bedeutung der Transaminasebestimmung zur Beurteilung der Leberfunktion unter besonderer Berücksichtigung des Tierexperiments (lit. Übersicht)

EIGENE VERSUCHE

4. Material und Methoden
5. Ergebnisse
6. Zusammenfassende Besprechung und Diskussion
7. Zusammenfassung
8. Literatur

1. EINLEITUNG UND ZIEL DER ARBEIT

Bekanntlich sind die europäischen Rebsorten ziemlich anfällig gegen Kälte und gegen Schädlinge. Man versucht deswegen schon seit längerer Zeit, Kreuzungen herzustellen zwischen diesen europäischen Reben und amerikanischen Wildreben, welche sich durch eine hohe Resistenz gegen Kälte und Schädlinge auszeichnen, aber einen Wein minderer Qualität liefern. Man möchte also Reben gewinnen, die die Eigenschaften einer guten Weinqualität mit einer hohen Resistenz in sich vereinigen. Solche Kreuzungen und auch deren Abkömmlinge sind die Hybridenreben, wobei dieser Begriff über die juristische Definition hinausgeht. Schon vor mehreren Jahren äußerten vornehmlich französische Autoren (Léobardy u. a.) die Ansicht, daß diese sogen. Hybridenweine besonders lebertoxisch seien. Neuerdings beschäftigten sich nun Breider und Mitarb. mit demselben Problem. Auch diese Autoren vertraten die Meinung, daß Hybridenweine gesundheitsschädlich seien. Diese Versuche wurden mit einem großen Aufwand durchgeführt, jedoch sind die Ergebnisse wegen der Art der Versuchsanordnung nicht beweisend. Damit soll natürlich keineswegs gesagt sein, daß Hybridenweine keine besondere Noxe darstellen. Es ist aber erforderlich, diese Frage experimentell unter statistischen Gesichtspunkten abzuklären.

Aufgabe dieser Arbeit ist es deswegen zu untersuchen, ob Hybridenweine im Verhältnis zu gleichen Dosen von nicht vergälltem Aethylalkohol oder gegenüber einem sogen. Edelwein, d. h. einem Wein von europäischen Edelreben, einen besonderen Effekt auf die Leber haben. Diese Versuche sollen mit der Transaminasebestimmung im Blutserum von Ratten durchgeführt werden.

2. ALKOHOL UND LEBER

Schon seit dem Ausgang des vorigen Jahrhunderts bemühte man sich in zahlreichen Untersuchungen, die Bedeutung von Alkohol und alkoholischen Getränken für die Leber klarzustellen und die in dem Genuß solcher Getränke liegenden Gefahren aufzuzeigen.

Zur Abklärung dieser Fragen gibt es im wesentlichen zwei Möglichkeiten, nämlich vergleichende, klinisch-statistische Erhebungen und experimentelle Untersuchungen. In beiden Arbeitsverfahren liegen große Fehlermöglichkeiten, und zwar einmal in der Deutung von erhobenen Befunden und zum anderen in der technischen Durchführung mathematisch-statistischer Vergleiche biochemischer Untersuchungen.

Von besonderem Interesse ist natürlich das Tierexperiment, um Genaueres über den Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und Leberreaktion festzustellen. Bei der Auswertung solcher Versuche ist die Frage einer Übertragbarkeit der Resultate auf die Verhältnisse beim Menschen zu diskutieren. Dazu kommt, daß die Methoden sich im Laufe der Zeit verfeinert haben, so daß auch diesbezüglich frühere Erhebungen kritisch beurteilt werden müssen.

Besonders schwierig ist eine Deutung von klinisch-statistischen Ergebnissen. Dies liegt vor allen Dingen daran, daß man in diesem Falle die individuell verschiedenen Ausgangslagen berücksichtigen müßte, was sich aber nur schwer in eine Statistik einordnen läßt. Auf diese Dinge soll unten noch näher eingegangen werden. Gerade bei dieser so heftig diskutierten Frage eines schädlichen Einflusses von alkoholhaltigen Getränken auf die Leber und im speziellen Falle von Hybridenwein darf nicht vergessen werden, daß ein Phänomen durchaus verschiedene Ursachen haben kann. Dies soll auch in der nachfolgenden literarischen Besprechung berücksichtigt werden.

Versuche mit Hühnern und Kaninchen unternahm schon 1888 der Franzose Pupier. Seine Ergebnisse hat er sehr spezifiziert dargelegt, doch nicht bedacht, daß seine Einzelbeobachtungen keine Grundlage für eine statistische Auswertung abgeben konnten. Laffitte experimentierte einige Jahre später mit Kaninchen (1892). Seine Versuchstiere wurden während der Versuchsdauer stark reduziert, eine statistische Verwertung der Ergebnisse war deswegen nicht möglich. Die Angaben bleiben aber insofern interessant, als sie die frühere Arbeit von Pupier in keiner Weise bestätigen: Während Pupier für jedes alkoholische Getränk seiner Versuchsreihe spezifische Leberveränderungen einschließlich der Cirrhose diagnostizierte, schließt Laffitte die experimentelle Cirrhose aus und beobachtete in allen Gruppen die gleichen Leberveränderungen. Nach der Jahrhundertwende, 1910, behauptete Lancereaux auf Grund von Beobachtungen am Menschen erstmals mit Bestimmtheit eine leberschädigende Wirkung von Wein und glaubte, daß die atrophische Lebercirrhose in erster Linie bei Weinkonsumenten, nicht so sehr aber beim Genuß von Spirituosen auftrate. Das führte ihn dazu, eine besondere Toxizität weniger in dem Alkoholgehalt als in zusätzlichen, dem Wein eigenen Stoffen zu sehen. Seine Auffassungen haben sich in der medizinischen Wissenschaft nicht nur seines Landes bis heute vielfach gehalten. Isobe dagegen geht mit seiner Meinung noch darüber hinaus (1914). Er schreibt (Experimente an Kaninchen und Hunden) sowohl dem Alkohol des Weines als auch den Zusatzstoffen eine leberschädigende Wirkung zu.

Durch die beiden Kriege unterbrochen und zeitweise zurückgestellt, ist die

Diskussion darüber, wie der Alkoholkonsum im allgemeinen und besonders entsprechend den Lebensgewohnheiten der westlichen Zivilisation zu betrachten sei, bis heute noch nicht abgeschlossen. Neben den Auswirkungen von Alkohol und alkoholischen Getränken auf die Leber werden heute auch noch andere Alkoholintoxikationen diskutiert.

Der Alkoholismus ist heutzutage die häufigste Sucht; speziell in Deutschland spricht man jetzt von einem sogen. Wohlstandsalkoholismus, ein Problem, das in dieser Arbeit aber nicht weiter diskutiert werden soll.

Dagegen sei darauf verwiesen, daß viele klinisch-statistische Erhebungen zu Fehldeutungen Anlaß gegeben haben. Es ist bekannt, daß in manchen Ländern, in denen Lebercirrhosen sehr häufig auftreten, wegen religiöser Verbote kein Alkohol getrunken wird. Würde man daraus auf eine Unschädlichkeit von Aethylalkohol auf die Leber schließen, so wäre diese Deutung zweifellos falsch. In diesem Falle müssen für die Entstehung der Cirrhosen die in diesen Ländern besonders häufigen chronischen Darminfekte oder Ernährungsstörungen ätiologisch verantwortlich gemacht werden. Andererseits ist es aber ebenso unrichtig, die Cirrhosehäufigkeit in Ländern mit erhöhtem Alkoholkonsum nur in Verbindung mit dem Genuß alkoholischer Getränke zu sehen. Es wäre in diesem Falle zumindest abzugrenzen, wieviele andere Faktoren für die Entstehung von Lebercirrhose verursachend sein können. Es wäre also speziell daran zu denken, daß gerade in Mitteleuropa in der Zeit nach dem Kriege die Zahl der Hepatitisfälle in erschreckendem Maße zunahm. Will man also die statistischen Erhebungen von seiten des Klinikers oder des Pathologen richtig beurteilen, dann muß man auch die Begleitumstände erfassen. Damit soll aber keineswegs die durch erhöhten Alkoholgenuß gegebene Gefahr für den Organismus geschmälert werden.

Man nimmt an, daß auch den in alkoholischen Getränken enthaltenen Begleitstoffen eine wesentliche Bedeutung zukommt. So trennt Kuschinsky Alkoholwirkung in Wein und anderen Getränken von dem Effekt der Begleitsubstanzen ab. Er sagt ferner, daß die Konzentration des Getränks an Äthanol nicht allein bedeutungsvoll sei, sondern darüber hinaus auch der individuelle physiologische Zustand des Konsumenten, die Alimentation und die Trinkgewohnheit. Besonders gefährlich sei es, alkoholhaltige Getränke auf leeren Magen zu sich zu nehmen.

Es ist nach dem oben Gesagten verständlich, daß man gelegentlich auch bei schweren Alkoholikern auf dem Sektionstisch eine Leber ohne pathologische Veränderungen gesehen hat. Eine grundsätzliche Schlußfolgerung kann aber

daraus nicht gezogen werden. Eine solche Beobachtung weist auf die Schwierigkeit einer Beurteilung hin, besonders wenn man berücksichtigt, daß sich anhand feiner Funktionsprüfungen (z. B. die Bilirubinbelastungsprobe von v. Bergmann und Eilbott 1927 oder die Milchsäurebelastung von Beckmann 1929) nachweisen läßt, daß ein alkoholischer Exzeß zumindest vorübergehend die Leber schädigt (Lepehne 1949).

Frühere Statistiken nahmen in 50-60% der Cirrhosen eine Alkoholätiologie an (Simmonds 1912: 60%, Ewald 57%, Rock und Wohlers 1931: 56%). Naunyn (1904) fand unter 170 Cirrhosen 108 Potatoren. Neuere Statistiken führen auf: Eppinger (1937) unter 376 Fällen in 42%, Ratnoff u. Patek (1942) unter 386 Fällen in 54%, Howard u. Watson (1947) unter 100 Fällen in 22% jeweils vorausgehenden Alkoholismus.

Andererseits weiß Sağlam (1949) aus Istanbul über 106 Fälle von Cirrhose zu berichten, von denen 83% nie in ihrem Leben Alkohol getrunken hatten. Eine frühere Statistik, ebenfalls aus Istanbul (1934), weist unter 321 Cirrhosefällen nur 2,4% Alkoholiker aus. Die genannten Zahlenverhältnisse wechseln also erheblich.

Es wäre gewiß ein Trugschluß, aus solchen Beobachtungen Argumente zugunsten des Alkohols abzuleiten, denn man wird sehr wohl annehmen dürfen, daß in jenen Breiten eben grundsätzlich andere Ursachen in Frage kommen können, die bei uns so sicher auszuschließen sind wie dort der Alkohol! Zu denken wäre beispielsweise an chronische Darminfektionen infolge mangelnder Hygiene oder an Diätfehler wegen der schlechten sozialen Verhältnisse u. a. Es wird später noch einmal Ähnliches aus asiatischen Ländern zu berichten sein.

Andererseits kann aus diesen Mitteilungen ebensowenig auf eine absolute Schädlichkeit des Alkohols geschlossen werden. Daraus resultiert, wie schon erwähnt, die Bedeutung der physiologischen Bedingungen beim Konsumenten, seine Lebensgewohnheiten, seine Ernährung usw.

Will man nun betrachten, wie häufig Cirrhosen bei ausgesprochenen Alkoholikern auftreten, die zudem noch andersartige Krankheitserscheinungen einer alkoholischen Intoxikation aufweisen, so lassen sich folgende Beobachtungen zusammenfassen:

Unter 250 Whiskytrinkern wurden nur 6 Fälle von Cirrhose gefunden (Formad, zit. nach Lubarsch); unter 151 alkoholischen Psychosen 22 = 14,6% (Jagić); unter 305 chronischen Schnapstrinkern 298 Fettlebern und 11 Cirrhosen (Fahr).

Die Zahl der aufgetretenen Cirrhosen ist also selbst bei ausgesprochenem Alkoholismus nicht sehr beträchtlich. Dabei kann natürlich eine unterschiedliche Definition des Begriffs Alkoholismus eine Rolle spielen. Festzustellen bleibt aber, daß es sich um Konsumenten hochprozentiger Spirituosen handelte!

Darauf geht A. H. Müller (1947) näher ein. Er glaubt, auf Grund seiner Beobachtung über die geographische Verbreitung der Lebercirrhose und der in den verschiedenen Gegenden unterschiedlichen Trinkgewohnheiten, daß es die großen Flüssigkeitsmengen sind, die erst die toxische Wirkung des Alkohols auf die Leber vorbereiten müssen. In Gegenden, in denen der Alkohol konzentriert getrunken wird, fand er eine geringere Erkrankungsquote als in solchen Gegenden, in denen er flüssigkeitsreich als Wein, Most oder Bier genossen wird, wie am Rhein und in Süddeutschland. Müller denkt an die Möglichkeit, diese Flüssigkeitsmengen führten mit bestimmten, im einzelnen uns noch in ihrer Wirkungsweise unbekannten anderen Stoffen bei chronischer Zufuhr zu Darmschäden, die die Resorption toxischer Stoffwechsel- und anderer Produkte und so das Zustandekommen eines Leberschadens erleichtern. Er kombiniert also eine noch nicht genügend bewiesene direkte Alkoholwirkung mit chronischen und enterogenen Intoxikationen, um das Entstehen von Lebercirrhosen zu erklären.

Man kann also zunächst sagen, daß in einem wechselnd hohen Prozentsatz von Cirrhosen Alkoholmißbrauch vorausging. Ob bei dem Alkoholismus als Ursache einer Cirrhose nicht der Alkohol selbst, sondern kleine Beimengungen toxisch wirkender Substanzen bei der Zubereitung der Alkoholika von größerer Bedeutung sind, wird immer wieder diskutiert.

Hoff (1948), der ebenfalls wie Müller die geographischen Unterschiede in den Erscheinungsformen der Lebercirrhose auf die Verschiedenheiten in den Trinkformen zurückführt, betont die gleichzeitig bestehenden Unterschiede im Hautkolorit und bezieht diese auf die regionären Arten der Schädlingsbekämpfung beim Weinbau. Die Hautverfärbung der Cirrhotiker in Mainfranken ("schmutzig-dunkel, erdfarben, melanotisch") deutet er als Ausdruck einer Arsenmelanose, weil dort üblicherweise die Weinstöcke mit Arsen gespritzt werden. In der Steiermark dagegen bleibt die Haut der Kranken trotz gleicher Trinkgewohnheiten hell; dort wird die Schädlingsbekämpfung mit Kupfer durchgeführt. An die Möglichkeit einer toxischen Kupferwirkung denkt auch Eppinger (1926) in den Fällen der mit Hämochromatose einhergehenden Cirrhosen, die er in der Freiburger Gegend beobachtete. Bei beiden Stoffen könnte es sich nur um die Schädlichkeit kleinster Mengen, über lan-

ge Zeiträume hinweg aufgenommen, handeln. Harren-Heinlein untersuchten 300 Moselwinzer auf arsenbedingte Leberschädigungen. Sie fanden 70% klinischer Leberveränderungen und darunter 13,6% Cirrhosen. Wieviel allerdings dem Arsen selbst neben dem Alkohol dabei zuzuschreiben ist, bleibt offen. Hoff konnte in einem Falle erhebliche Mengen Arsen in den Fingernägeln nachweisen, also eine chronische Arsenvergiftung belegen.

Arsenhaltige Spritzmittel wurden schon vor längerer Zeit verboten, weil man den Eindruck gewonnen hatte, daß dadurch Lebercirrhosen zustandekommen könnten. Man findet Lebercirrhosen besonders häufig bei Personen, die den mit diesen Spritzmitteln angereicherten Tresterwein getrunken haben.

Aus neuerer Zeit wäre zu erwähnen, daß Franklin, Beau und Hardin (1950) glauben, in drei aufgezeigten Fällen die Entstehung einer Lebercirrhose mit langdauerndem Einnehmen von Fowler'scher Lösung verbinden zu können.

Daß der Weintrinker auch kleinste Dosen von Kupferverbindungen über Jahre hinweg aufnimmt, wird von A.H. Müller, Sternberg und Wiborg (1926) besprochen, ohne zu einer klaren Aussage über die mögliche Toxizität dieser Dosen zu kommen. Tierexperimentelle Untersuchungen an Ratten nach Fütterung mit Kupfersulfat ergaben eine mikroskopisch sicher diagnostizierte Lebercirrhose (Mallory 1925, Mallory u. Parker 1931, Hall und McKay 1930, Hall u. Bott 1928, Campiglio 1929, Adrianoff u. Ansbacher 1930, Askanazy 1915), was aber von anderen Autoren nicht bestätigt wurde (Herkel 1930, Schindel 1931, Kleinmann u. Ulfrich 1935).

In diesem Zusammenhang untersuchte man den Kupfergehalt in einer normalen und in einer cirrhotischen Leber. Schönheymer u. Herkel (1930) fanden bei normaler Leber 25,4 mg Cu je kg Leber, in cirrhotischer Leber dagegen 104 mg. Gerlach (1935) untersuchte 24 Fälle von Laennec'scher Cirrhose und fand im Mittel 38,3 γ gegenüber den Normalwerten von 13 γ/g; also beträchtlich gesteigerte Mengen in beiden Fällen. Ebenfalls Gerlach fand bei Cirrhosen ohne Alkoholismus einen Mittelwert von 23,1 γ/g Leber, bei alkoholischen Lebercirrhosen dagegen 45,1 γ. Vom Grad der Verfettung der cirrhotischen Leber ist der Kupfergehalt nicht abhängig: Eine rein alkoholische Fettleber ohne Cirrhose ergab normale Kupferwerte. Eine ätiologische Bedeutung für die Entstehung der Lebercirrhose schreibt Gerlach trotz dieser Befunde dem Kupfer nicht zu, ebenso wenig wie v. Meyenburg u. Robert (1932). Die Erhöhung der Werte wird vielmehr damit erklärt, daß mit

dem Wein aufgenommenes Kupfer in der Leber gespeichert wird, eben weil diese cirrhotisch verändert ist.

Beweise für die Bedeutung von Arsen- und Kupferspuren bei der Entstehung der Lebercirrhose liegen bis jetzt noch nicht vor (Beckmann, K. 1953).

Die Fragestellung wurde erweitert auf andere Beimengungen der alkoholischen Getränke. Leitmann (1926) vermochte im Experiment Lebercirrhose durch Bestreichen der Haut mit in Toluol gelösten Erdölteeren zu erzeugen. Die Ansicht einer ungünstigen Wirkung von Teerrückständen des Tabaks (Lickint 1935) ergibt aber keinen Anhalt dafür, einen Nikotinabusus mit der Lebercirrhose in Beziehung zu bringen.

Man dachte ferner an eine Bedeutung von Faßschwefel, Mangan und Blei. Für keine dieser Substanzen ließ sich jedoch eine ätiologische Bedeutung finden (Moon 1934).

Wichtiger ist die Frage nach einer etwaigen Schädigung der Magen-Darmschleimhaut durch chronischen Alkoholmißbrauch, da hierdurch die Aufnahme von Darmgiften oder sonstigen endogenen oder exogenen Toxinen gefördert wird, was dann zu einer Lebercirrhose führen kann. Ausgehend von der bei beginnender Lebercirrhose bekannten an- bzw. subaciden Gastritis wird eine gastro-enterogene Entstehung durch Gärungs- und Fäulnisprodukte, die vermehrt durch die Pfortader der Leber zugeführt werden, schon 1921 von Hoppe-Seyler vermutet und ebenso von Becher 1930 angenommen, weil er im Blute von Cirrhotikern einen vermehrten Gehalt an Phenolen und freies Indol fand. Eppinger vertritt gleichfalls die Anschauung einer solchen enteralen Genese. Er sah experimentell bei Allylformiatvergiftungen Veränderungen, die weitgehend an die Bilder bei der menschlichen Cirrhose erinnerten und kam zu der Meinung, daß die in Indien so häufige Lebercirrhose mit dem Verbrauch großer Mengen von Senf und Pfeffer durch die dortige Bevölkerung zusammenhängen könnte. Nach ihm kommt es auch bei verschiedenen Verdauungsstörungen zur Bildung solcher von Becher genannten Stoffe. Weiter glaubte er, daß anhaltende Diätfehler zur Cirrhose führen. Eine Reihe weiterer Autoren plädiert ebenfalls für eine chronische enterogene Intoxikation (Nonnenbruch 1939, Heimberger 1935, Weber u. Huber 1939). Im Vordergrund stehen nach Beiglböck 1941 Nahrungsmittelvergiftungen, Typhus, Dysenterie und chronische Magen-Darmkatarrhe; Nach Klieneberger (1923) infektiöse Darmkatarrhe. Gutzeit (1938) dagegen bringt die Lebercirrhose nicht in Zusammenhang mit gastrointestina-

len Intoxikationen. De Raadt (1930) sowie Becher (1938) sehen als cirrhoseerzeugendes Moment die von ihnen beobachtete Steigerung des Ammoniaks in Darm und Blut an. De Raadt untersuchte das im Vergleich zu Europa in Niederländisch-Ostindien viel verbreitetere Auftreten der Cirrhose und nahm an, die dort übliche Kost begünstige die Entstehung einer Cirrhose. Eine Steigerung des Darmammoniaks soll nun auch durch Alkoholismus bewirkt werden!

Es ist bisher noch nicht gelungen, durch eine Alkoholintoxikation allein eine tierexperimentelle Lebercirrhose hervorzurufen (Eppinger, v. Bergmann (1929), Nürnberger (1959)). V. Moon erachtet gelegentliche positive Befunde beim Kaninchen als nicht beweisend, weil bei dieser Spezies wegen der Häufigkeit von Infekten chronische Hepatitiden mit cirrhotischen Veränderungen schon spontan vorkommen. Trifft jedoch die Alkoholintoxikation mit der Wirkung chemischer oder bakterieller Toxine zusammen, so läßt sich bei Tieren sehr wohl eine Lebercirrhose erzeugen. V. Bergmann beschreibt das Eintreten einer Cirrhose, wenn Alkoholwirkung mit bakteriellen Infekten zusammentrifft. Beckmann gelang es nicht (1929), an Hunden nach chronischer Alkoholintoxikation über fast 2 Jahre pathologische Leberveränderungen zu erzielen. Wurde aber diesen Tieren ein bakterieller Infekt der Gallenwege gesetzt, so ließ sich der pathologisch-anatomische Befund einer typischen Lebercirrhose erheben. Beckmann leitet daraus die Meinung ab, dem Alkohol komme nur die Bedeutung einer "Teilursache" zu. Erst die Summation verschiedener toxisch am Lebergewebe angreifender Stoffe führe zu dem Bild der Lebercirrhose.

Chaikoff, Entenmann, Gillmann und Connor (1948) verabreichten über viele Wochen an Hunde hohe Alkoholdosen bei gleichzeitiger eiweiß- und vitaminreicher Kost. Sie erzeugten damit Fettlebern, die nach 10 Wochen in eine Fibrose übergingen und bei 2 Tieren nach 72 Wochen sich in eine Cirrhose umwandelten. Die Autoren entscheiden aber nicht, ob es sich dabei um direkte Alkoholwirkung oder um eine Folge der durch die Alkoholintoxikation verursachten Fehlernährung (Schleimhautschaden durch chron. Alkoholabusus u.a.) handelte.

In den letzten Jahren ist die Diskussion über die Frage der Bedeutung des Alkohols wieder sehr rege geworden. Best, Harthoff, Lucas u. Ridout (1949) setzen sich mit früheren Bearbeitern dieser Frage im Tierexperiment auseinander und weisen auf Fehler der Versuchsanordnungen hin. Sie selbst vermochten nicht, bei genauer Einstellung der Grundkost einen Beweis für die toxische Wirkung des Alkohols auf die Leberzellen zu finden. Sie berich-

teten, es hätten sich mit Zuckerlösung dieselben Wirkungen wie mit Alkohol, d.h. Fettlebern und beginnende Fibrose, auslösen lassen. Als Erklärung wird folgendes angenommen: Es komme bei solchen als Kalorienersatz wirkenden Stoffen, wenn sie mit der Grundernährung gegeben werden, zu einem Defizit an lipotropen Stoffen, da Zucker wie Alkohol cholinhaltige Nahrungsmittel verdrängten. Interessanterweise blieben die Leberschädigungen auch aus, wenn die adäquaten Mengen an Cholin oder Methionin zugegeben wurden.

Best und Mitarbeiter leiten daraus die Forderung ab, alkoholischen oder Süßgetränken lipotrope Stoffe zuzusetzen, um die Schädigungen (die sie als Ernährungsstörungen interpretieren), also einen relativen Mangel an lipotropen Stoffen und Vitaminen (Patek 1947, Himsworth 1948) zu vermeiden.

Veränderungen, wie sie Chaikoff und Connor (1938) an Hunden unter Alkoholeinwirkung beobachteten, waren gleich denen, die sie 1940 bei Ernährungsversuchen ohne Alkohol feststellten. Bols, Crew und Dunbar (1947) schließlich rücken von der Bezeichnung "Alkoholcirrhose" ab, die sie als unzutreffend ablehnen. Unter 3600 Autopsien fanden sie 142 Fälle von portalen Cirrhosen, wovon nur 50 mit Alkoholismus stärkeren Ausmaßes in Beziehung zu bringen waren. Auch diese Erhebungen sind, wie oben beschrieben, zu bewerten. Die statistische Zahl sagt nichts, wenn das Ergebnis nicht in Beziehung zu den individuellen Verhältnissen gesetzt werden kann. Es dürfte zweifellos nicht ganz richtig sein, wenn man nach Funktionsproben bei 300 Alkoholikern feststellt (Voegtlin, Broz, Tupper, Robinson (1949)), daß die Leberschädigungen bei chronischem Alkoholismus reversibel seien, und daß der Alkohol nicht zu einer fortschreitenden Erkrankung der Leber im Sinne einer Portalcirrhose prädisponiere, zumal hierbei die Aussagekraft der Funktionsprüfungen besonders zu berücksichtigen wäre.

Moschcowitz (1948) erkannte in eingehenden pathologisch-anatomischen Untersuchungen, daß das früheste Stadium der Cirrhose in einer Fettleber zu sehen sei. Selbst wenn die zur Fettleber führenden Faktoren entfallen, geht der cirrhotische Prozeß weiter (Steigmann 1948, Moschcowitz 1948 u.a.). V. Bergmann allerdings bestritt die notwendige Weiterentwicklung von einer Fettleber zur Cirrhose (1948). Unter den für die Entstehung einer Fettleber möglichen Ursachen (chronische zehrende Infektionskrankheiten, Tuberkulose, Tumorkachexie, chronische ulceröse Colitis, chronische Giftwirkungen) ist nach Cachera, Lamotte und Lamotte -

Barrillon (1950) auch der chronische Alkoholismus zu erwähnen. Die neueren Beobachtungen, wonach die Fettleber Folge einer Mangelerkrankung vor allem an leberwichtigem Eiweiß und lipotropen Stoffen sei (Wahi 1949, Demole 1947 u.a.), läßt alle diese chronischen infektiösen und toxischen Ursachen zusammenfassen zu einer einzigen: nämlich eine schadhafte Ernährung, teilweise durch Appetitlosigkeit (Diätfehler), teilweise durch Resorptionsstörungen. Diese klinischen Beobachtungen sind tierexperimentell unterbaut durch die Arbeiten von Glynn, Himsworth u. Lindau 1948, Munck 1949 u.a. Chaikoff, Entenmann, Gillmann u. Connor 1948 fanden nach chronischer Alkoholfuhr im Tierversuch innerhalb von 7 bis 126 Wochen Fettlebern, trotz eiweißreicher und vitaminhaltiger Ernährung, mit regelloser Fettverteilung mit und ohne Hämorrhagien in den Lappchenzentren und beginnender Fibrose. Alkohol kann demnach also auch ohne Eiweißmangel zur Ausbildung einer Fettleber führen. Eine periphere Verfettung fand A. Dietrich bei Stauungsfettlebern, bei Alkoholismus und Tuberkulose.

Über die Häufigkeit von Leberstörungen schlechthin bei chronischen Alkoholikern geben Untersuchungen Aufschluß, die Voegtlin, Broz u. Moss (1948) an 300 Patienten eines Sanatoriums vornahmen. Bei nur 9,6% war kein erkennbarer Schaden feststellbar. 70% zeigten leichtere, 17% mäßig schwere und 3% einen schweren Leberschaden mit und ohne Gelbsucht. Die Leberfunktionsstörung bei chronischem Alkoholismus scheint sich nach innen vorwiegend durch pathologische Bilirubin-, Bromsulphthalein- und Urobilingenproben zu äußern, während die Flockungsreaktion, der Albumin-Globulinquotient, die Galaktosetoleranz und die Hippursäureprobe normal ausfallen.

In neuester Zeit erfuhr das Problem "Wein-Leber" insofern eine Ausweitung, als durch gewünschte Umstellung in der Rebanpflanzung neue Weinsorten zum Konsum kommen können, die unter dem Begriff "Hybridenweine" zum Gegenstand eingehender Untersuchungen gemacht wurden, nachdem ihre Zuträglichkeit in Frage gestellt war.

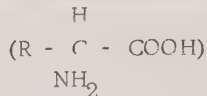
Unter sogen. Hybridenweinen versteht man Weine, die aus Trauben von Hybridenreben gewonnen sind. Diese sind Kreuzungen zwischen europäischen Edelreben und amerikanischen Wildreben in der F_1 -, F_2 - und F_2R -Generation, welche sich mehr oder weniger physiologisch resistent zeigen gegen Pilz- und Reblausbefall sowie gegen Witterungseinflüsse, also gegen Schwierigkeiten, die dem europäischen Weinbau von jeher entgegenstanden. Eine besondere Toxizität der Hybridenweine, wie sie von verschiedener Seite unterstellt wird, könnte von drei Faktoren abhängen, die Pages ganz allgemein als verursachend für die Giftigkeit eines Weines zusammenstellt: Von der Alkoholkon-

zentration, von den zugesetzten Stoffen und von der Qualität (worunter wohl der Gärungsgrad einzuordnen wäre). Die Art der Herstellung eines Weines sei demnach für dessen Schädlichkeit u.U. wesentlich. Zu denken wäre an sog. Veredlungsverfahren, die zwar nicht zulässig, dennoch aber weit verbreitet sind, wie z.B. der Zusatz von Stoffen, die eine Weinsteinbildung verhindern, oder die sog. Blauschönung durch Ferrocyanalkali, die Verwendung von Antibiotika u.a. Pages gibt auch einen Hinweis, daß im Gegensatz zu Weinen herkömmlichen Ursprungs in bestimmten Hybridenweinen ein größerer Gehalt an Methylalkohol und an höheren Alkoholen zu finden sei. Léobardy, der sich mit der Untersuchung verschiedener Hybridenweine beschäftigte, berichtet, es habe sich mit einer einzigen Ausnahme das "Syndrom der reizbaren Leber" gezeigt. Weine von europäischen sogen. Edelreben seien dagegen indifferent und nicht nennenswert aktiv gewesen. Auch habe sich bezüglich der geographischen Herkunft kein Unterschied gezeigt.

Von Breider, Reuther und Wolf wurde das Qualitätsproblem von Hybridenweinen unlängst eingehend mit Hühnern als Versuchstieren untersucht. Eine definitive Beantwortung dieser Frage wurde dabei aber nicht erzielt. Zimmermann betont das besondere Interesse an einer Klärung, weil in deutschen Nachbarländern und auch in Übersee die Anpflanzung von Hybriden weit verbreitet sei, darüber hinaus aber Hybridenweine und deren Verschnitte organoleptisch nicht erkennbar sind und chemische Untersuchungen oft unterbleiben, wodurch allein die Einfuhren zu kontrollieren wären (Drawert und Bayer). In den erwähnten Arbeiten und den entsprechenden kritischen Stellungnahmen werden die angegebenen Beobachtungen, die die Möglichkeit einer Schädigung deutlich machen, keineswegs bezweifelt, doch muß ihnen eine Beweiskraft abgesprochen werden. Die Experimente gaben im Aufbau, in der Durchführung und in der Auswertung nicht die Möglichkeit einer exakten Beantwortung der Fragestellung. Keinesfalls hätte eine statistische Erfassung unterbleiben dürfen. Die Anerkennung einer Kritik Zimmermanns an der Arbeit von Breider et al. läßt jedoch nicht den Schluß zu, Hybridenweine prinzipiell für unschädlich zu halten. Es sind deswegen zur Klärung der Frage einer möglichen Schädigung der Gesundheit durch Hybridenweine neue Untersuchungen unter wissenschaftlich einwandfreien Gesichtspunkten durchzuführen.

3. DIE BEDEUTUNG DER TRANSAMINASE-BESTIMMUNG ZUR BEURTEILUNG DER LEBERFUNKTION UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES TIEREXPERIMENTS

Unter Transaminierung versteht man die reversible Überführung einer Amino-
gruppe ($-NH_2$ von einer Aminosäure



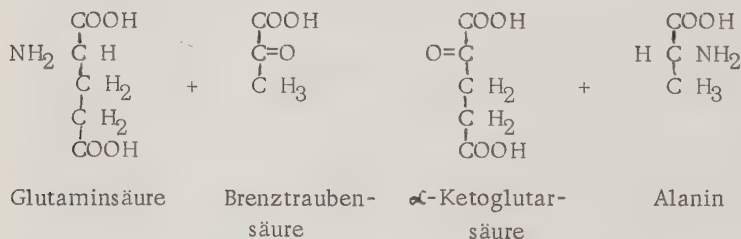
aus eine Ketosäure ($R - C - COOH$).

O

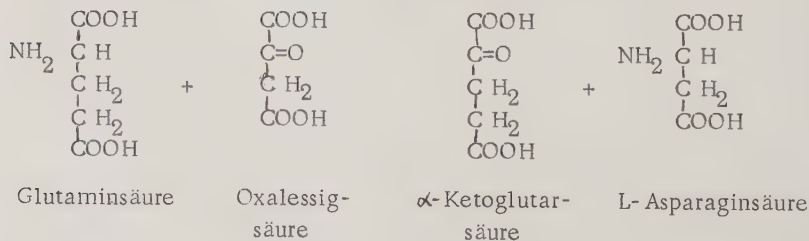
Es handelt sich also um eine "Um-aminierung", eine lediglich intermolekulare Überführung von Aminogruppen, oder deren Stellungswechsel mit einer Ketogruppe, ohne daß es zum Auftreten freien Ammoniaks käme.

Die beteiligten, d.h. diese Reaktion bewirkenden bzw. katalysierenden Enzyme wären sinngemäß als "Aminopherasen" zu bezeichnen. Entsprechend dem Begriff "Transaminierung", der die Reaktion als solche umfaßt, ist heute die Bezeichnung "Transaminasen" gebräuchlich.

Die erste, von Braunstein und Kritzmann beschriebene Transaminierung war die im System L-Glutaminsäure - Brenztraubensäure:



Man glaubte längere Zeit, daß eine Transaminierung nur in diesem System und im System Glutaminsäure/Oxalessigsäure stattfindet:

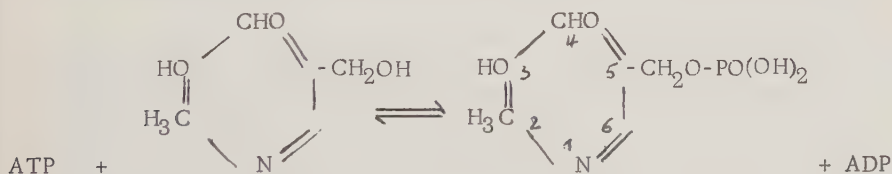


Dementsprechend wurde von zwei verschiedenen Transaminasen gesprochen, nämlich (entsprechend der neueren Nomenklatur von der "Glutamat-Pyruvat-Transaminase" und der "Glutamat-Oxalacetat-Transaminase" bzw. von der "Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase", abgekürzt SGPT und der "Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase", abgekürzt SGOT. Es hat sich aber herausgestellt, daß außer den beiden erwähnten Systemen noch andere vorkommen, so daß viele, wenn nicht alle natürlichen Aminosäuren enzymatisch mit α -Ketoglutarinsäure, vielleicht auch mit anderen Ketosäuren reagieren, mithin auch aus den ihnen entsprechenden Ketosäuren durch Transaminierung mit Glutaminsäure gebildet werden können.

Daß bei den enzymatischen Transaminierungen die Aminogruppe der neuentstehenden Aminosäure diejenige des ursprünglichen Aminosäuresubstrates ist und daß keine intermediäre Bildung von Ammoniak mitspielt, konnte durch Versuche mit in den Aminogruppen mit ^{15}N markierten Substraten bewiesen werden.

Das Co-enzym der Transaminasen:

Die Transaminierung erfordert die Anwesenheit eines Co-enzym. Die Geschichte dieses Co-enzym beginnt mit der Feststellung, daß das Gewebe pyridoxinfrei ernährter Ratten eine sehr niedrige Transaminase-Aktivität zeigte. Etwa gleichzeitig wurde gefunden, daß pyridoxinfrei gezüchtete Kulturen von *Streptococcus faecalis* kein Transaminierungsvermögen zeigten. Wurde zum Medium Pyridoxalphosphat zugesetzt, dann trat eine Transaminasewirkung auf. Weitere Arbeiten zeigten, daß das Pyridoxalphosphat tatsächlich das Co-enzym der Transaminasen ist. (Derselbe Stoff ist auch als Co-enzym bei der Dekarboxylierung der Aminosäuren notwendig.) Es entsteht unter Mitwirkung von ATP wie folgt:



(R. Ammon u. W. Dirscherl)

Von weiteren komplexen, multikatalytischen Systemen, bei denen Transaminasen eine Rolle spielen, sind zu erwähnen:

Die Transaminierung mit Glutamin nach Meister, der beschreibt, daß Glutamin ähnlich wie Asparagin umgesetzt wird: Asparagin könne mit α -Ketoglutaräure oder anderen Ketosäuren in Anwesenheit von Leberpräparaten eine "Transamidierung-Transaminierung" geben, wobei die Amidogruppe auf die Ketosäure übergeführt wird. Dann erfolge weiter eine Transaminierung zwischen Asparaginsäure und Ketosäure, so daß schließlich aus dem Asparagin Oxalessigsäure entstehe. Richterich führt die Harnstoffsynthese, die oxydative Desaminierung der Aminosäuren, die Eiweiß- und Purinsynthese auf, erwähnt aber, daß Einzelheiten über die Stellung der Transaminasen in diesen Fermentketten noch nicht geklärt sind.

Vorkommen der Transaminasen:

Der Ursprung der physiologischerweise im Plasma vorkommenden Transaminasen (im menschlichen Plasma wurden bisher erst die erwähnten zwei, SGOT und SGPT, nachgewiesen) ist nicht bekannt. Als Quellen hat man den Herzmuskel, der eine besonders hohe GOT-Konzentration zeigt, und die Leber, welche außerordentlich hohe Werte an GPT-Konzentration aufweist, in Betracht gezogen. Es könnten aber auch Erythrocyten und Thrombocyten in Frage kommen, die beide ebenfalls enzymreich sind. Deshalb darf zu Analysen kein hämolytisches Serum verwendet werden. Die Enzymkonzentration im Plasma ist, verglichen mit der der Organe, sehr viel geringer; bei Leber: Plasma beispielsweise 10 000 : 1! Es ist nicht auszuschließen, daß im Plasma noch weitere Transaminasen vorkommen, eine Vermutung, die um so näher liegt, als es 1937 der Arbeitsgruppe unter Braunstein gelang, den Mechanismus dieser reversiblen Umaminierungsvorgänge aufzuzeigen. Es wurde ferner festgestellt, daß mit Ausnahme des Glykokolls alle untersuchten Aminosäuren an Transaminierungsreaktionen teilnehmen und daß für jede Reaktion ein spezifisches Enzym nötig ist. Heute sind etwa 50 Transaminierungsreaktionen bekannt.

Die Bedeutung der Transaminasen im Intermediärstoffwechsel ist noch nicht endgültig geklärt. Um so bedeutender aber sind sie als Hilfsmittel der klinischen Diagnostik geworden, so daß ihnen neben ihrer Schlüsselstellung bei der Umwandlung von α -Ketosäuren zu Aminorsäuren, also von Zwischenprodukten des Kohlehydrat- und Lipoidstoffwechsels zu Grundelementen des Eiweißstoffwechsels, eine große Wichtigkeit zukommt.

H. Loll und A. Hielscher sagen dazu: "Enzyme und Substrate des Intermediärstoffwechsels der Körperzellen treten auf mannigfaltige Weise ins Serum über. Durch ihre Bestimmung gelingt es in gewissem Umfange Einblick

in das Zellgeschehen zu erhalten. Für die Klinik ergeben sich daraus bessere Möglichkeiten der Beurteilung von Krankheitsstadien und Arzneimittelwirkungen."

Stefan F. Wachtler führt aus: "Die Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase ist in höchster Konzentration im Myocard und in der Leber, aber auch im Skelettmuskel, den Nieren und dem Gehirn zu finden. Eine gewisse, aktive Menge von 8 - 40 E/ml (s.später) ist auch im Blutplasma enthalten. Die Beobachtung, daß die Nekrose eines der genannten Organe mit einer Erhöhung des Serumspiegels verbunden ist, hat der Bestimmung der SGOT klinische Bedeutung gegeben." (F. Wróblewski u. L. A. Rudolph). So werden ein Herzinfarkt oder Erkrankungen der Leber, die mit einem Untergang von Leberparenchymzellen verbunden sind, durch die Fermentdiagnostik erkennbar, und zwar zu einem sehr frühen Zeitpunkt, zu dem die anderen diagnostischen Mittel noch keine zuverlässigen Schlüsse erlauben.

Über den differentialdiagnostischen Wert der Bestimmung nicht nur der SGOT, sondern auch der SGPT führen Horn und Amelung auf Grund tierexperimenteller Untersuchungen aus, daß im Herzmuskel und anderen Organen der GOT-Gehalt bei Ratten über dem GPT-Gehalt liege, nur in der Leber verhielten sich die beiden Transaminasen umgekehrt. Ihnen fiel auch schon auf, daß der Anstieg der beiden Transaminasen im Serum bei Hepatitis (klinische Beobachtungen) nicht proportional dem entsprechenden Fermentgehalt der Leber erfolge, sondern daß die SGPT stärker ansteigt.

R. Richterich unterstützt die Wahrscheinlichkeit, daß die Konzentration der SGPT bei Herzinfarkt im Plasma nur wenig erhöht ist, während umgekehrt die Konzentration der L-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase im Plasma bei Leberkrankheiten weniger pathognomisch wäre. Er bezieht sich dabei auf die ersten Hinweise von De Ritis et al., die eine abnorme Erhöhung der L-GPT im Plasma bei Leberkrankheiten feststellten, zugleich mit entsprechenden Befunden der SGOT. Wróblewski und La Due nahmen diese Beobachtungen wieder auf, um eine sicherere Erfassung der Leberparenchymschäden durch den Nachweis dieses Enzyms zu erlauben. Außerdem versuchten auch De Ritis et al., experimentell aus der Zunahme der Plasma-L-GPT bei der Virushepatitis die Bedeutung dieses Enzyms für die Diagnose und Differentialdiagnose der Leberkrankheiten herauszustellen. Doch schon ehe man sich auch der SGPT-Bestimmung als diagnostisches Hilfsmittel zu bedienen versuchte, war es möglich, aus einer Beobachtung der SGOT-Werte allein auch für die Leber gewisse Feststellungen zu treffen.

So meint Stefan F. Wachtler, daß die Werte der SGOT in den Fällen einer Erhöhung gezeigt hätten, bei denen ein Untergang an Leberzellparenchym festgestellt wurde. Er berichtet sogar über eine direkte Relation zwischen den Transaminasewerten und dem Ausmaß des Leberschadens.

Man beschäftigte sich zunächst mehr mit der Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase und erst später mit der Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase. Die Angaben über die Bedeutung der SGOT für die Leberdiagnostik sind manchmal widersprechend.

Wróblewski u. La Due wollen bei experimenteller Virushepatitis an Mäusen eine stark verminderte GOT-Aktivität in der Leber gefunden haben (sie arbeiteten mit einem Homogenat, wie es anfänglich durchweg praktiziert wurde).

E. Schmidt, F. W. Schmidt u. Wildhirt vermochten dagegen (allerdings) bei menschlicher Hepatitis keine Verminderung der GOT in der Leberzelle nachzuweisen. Bei einer systematischen Untersuchung verschiedener Ikteruskranker (Wróblewski) ergab sich eine bedeutende Erhöhung beider Serum-Transaminasen für den parenchymatösen Ikterus (500 - 600 E).

Wachtler hat sich zusammen mit R. A. Donato ausschließlich mit den Veränderungen der SGOT bei Erkrankungen der Leber befaßt.

Über eine Beziehung speziell zu Herzbefunden führt er noch nichts aus. Aber gerade das macht uns heute die SGOT interessant: Wróblewski und La Due veröffentlichten bereits 1956 einen grundlegenden Vergleich, aus dem die Spezifität der SGOT für den Myocardinfarkt unschwer abzulesen ist. Es werden von 9 Patienten mit transmuralen Myocardinfarkt die Spitzenwerte der beiden Aktivitätsbestimmungen gegenübergestellt:

	SGOT (Norm: 4-44)	SGPT (Norm: 5-35)
Patient 1	250	70
Patient 2	224	32
Patient 3	169	26
Patient 4	150	30
Patient 5	80	38
Patient 6	70	25
Patient 7	66	23
Patient 8	61	18
Patient 9	54	17

(Die Zahlen bedeuten Einheiten nach Wróblewski - s. unten -)

Es ist also festzuhalten, daß umaminierende Enzyme nicht nur in den einzelnen Organen in unterschiedlicher Aktivität enthalten sind (Untersuchungen von Awapara u. Seale an Homogenaten von Ratten ergaben, größtmäßig geordnet, diese Reihenfolge:

Herzmuskel > Skelettmuskel > Gehirn > Leber > Niere u. Lunge;

Wróblewski und La Due bringen für menschliche Homogenate diese Reihe: Herzmuskel > Leber > Skelettmuskel > Niere), sondern, nachdem die Unterscheidung SGPT und SGOT getroffen war, fand sich auch zwischen diesen eine bestimmte Organspezifität.

Generell führt jede Gewebsläsion, bei der Parenchymzellen geschädigt oder zerstört werden, dazu, daß die normalerweise in der Zelle eingeschlossenen Fermente in größerer Menge in die Blutbahn ausgeschleust werden (Übersicht s. L. Heilmeyer). Die Konzentration der Fermente im Blutplasma wird dabei um so höher sein, je höher die Fermentkonzentration in dem lädierten Organ enthalten war. Deshalb steigt z. B. bei einem Herzinfarkt die GOT im Plasma sehr viel höher an als die GPT, da erstere im Herzmuskel sehr viel höher konzentriert ist als die GPT. Bei einer Läsion der Leber dagegen steigt die GPT- stärker an als die GOT-Aktivität. Dabei stellt diese allgemein gemachte Beobachtung noch ein gewisses Problem dar, weil die Konzentration beider Fermente in der Leber u. U. annähernd gleich sein kann. Heilmeyer führt Kaninchenversuche an, wobei den Tieren zweimal je eine Minute die Leber gequetscht wurde und die Untersuchung nach 3-6 Stunden eine erhebliche Zunahme der SGOT und der SGPT ergab. In ähnlicher Weise führt ein Coronarverschluß am Herzen zu einer massiven Ausschleusung von Fermenten aus den Herzmuskelzellen in die Blutbahn. Dieser Fermentanstieg nach einem pektanginösen Anfall ist für eine Herzinfarktdiagnose zuverlässiger als das EKG. Beispielsweise können sogen. Innenschichtinfarkte der elektrokardiographischen Diagnostik entgehen!

Dieser "SGOT-Test" erfährt in der Differentialdiagnostik des Herzinfarktes eine wertvolle Ergänzung durch die Bestimmung der Milchsäurehydrogenase-Aktivität (MDH) im Serum. Die Klinik nimmt zweckmäßigerweise Parallelbestimmungen vor, doch müssen diese Kontrollen bei Hepatitis und Herzinfarkt schon zwei- bis dreimal ausgeführt werden, um aus dem typischen Aktivitätsverlauf die Diagnose klären zu können. Andere Lebererkrankungen erfordern u. U. eine längere Verlaufsbeobachtung (Horn, H. D. und Amelung, D.). Es drängt sich als nächstes die Frage auf, wie es zu den erhöhten Aktivitätswerten im Serum kommen kann; denn daß die Fermente dahin "ausgeschleust" werden, erklärt noch nichts.

Neben dem für die Höhe der Fermentaktivitäten sicher wesentlichen Ausmaß der Zellnekrose müssen noch andere Faktoren vermutet werden, die sich bislang aber nur schwer abschätzen lassen. La Due und Wróblewski nehmen einen physiologischen Abbau der Serumfermente (wenigstens teilweise) in der Leber an. Die bei Hepatitis z. B. zu beobachtenden hohen Aktivitätswerte im Serum können also sowohl durch eine vermehrte Freisetzung als auch durch einen verminderten Abbau bedingt sein. Loll u. Hielscher vermuten außer der Permeabilitätsstörung, durch die ein vermehrter Auswurf aus der Zelle zustandekommt, sogar eine erhöhte Produktion. Es wird angenommen, daß eine Abhängigkeit von der Diffusionsgröße aus der Zelle (der "Eliminationsgeschwindigkeit") besteht, daß aber auch die Zerstörung von Zellverbänden für das Übertreten einer größeren Enzymmenge ins Serum erforderlich sei. Letztlich werden "veränderte Eliminationsverhältnisse" als Ursache angesehen.

Horn und Amelung führten Parallelbestimmungen der SGOT und SGPT bei Lebercirrhosen und bei chronischen Verlaufsformen der Hepatitis durch. Sie glauben, daß man aus den gewonnenen Werten einer erhöhten Fermentaktivität keine Schlüsse auf das Cirrhosestadium ziehen könne. Sie sahen, daß bei einem Cirrhosefall mit Oesophagusvarizenblutungen und Ascites die Werte stets normal waren, während sie in anderen Fällen mehr oder weniger ausgeprägt schwankten. Da ein Fermentanstieg im Serum dann zustandekommt, wenn Gewebezellen zugrundegehen (Heilmeyer; Loll u. Hielscher), führen Horn und Amelung nicht unberechtigt einen Fermentanstieg während des Verlaufes einer Cirrhose auf einen Untergang von Zellen als Ausdruck eines "frischen Schubs" zurück. Sie fanden interessanterweise, daß bei Cirrhose im Gegensatz zu Hepatitis die SGOT stets über der SGPT lag. Das war auch dann der Fall, wenn mit der Aktivitätszunahme auch das Bilirubin anstieg, was als beweisend für eine Leberzellschädigung angesehen werden kann. Man müßte deswegen eigentlich erwarten, daß die Aktivität der SGPT größer würde, da diese Transaminase besonders in der Leber zu finden ist (Horn u. Amelung; De Ritis et al.; Heilmeyer u. a.); eine Deutung dieser Beobachtung ist nur schwer möglich: Vielleicht haben die regenerierten Leberepithelzellen oder die Zellen des Lebermesenchyms der Cirrhose eine andere Fermentzusammensetzung als die normalen Leberzellen!

Die Transaminasebestimmung hat sich in der klinischen Praxis schon durchgesetzt. Dabei werden durchaus brauchbare Methoden angewandt. Bei der Übersicht der Literatur stellt man aber fest, daß die experimentellen Wertbestimmungen recht unterschiedliche Größen angeben, daß also keineswegs

eine Einheitlichkeit vorherrscht. Loll u. Hielscher nahmen an, daß dies auf Aktivitätsverluste der verwendeten Enzyme und (oder) auf verschiedene Meßweisen zurückzuführen sei. Demgegenüber versichert Richterich, daß beide Transaminasen bei + 20°C stabil und ohne Aktivitätseinbuße bis zu drei Wochen haltbar seien. Einfrieren schade nichts, und selbst bei Aufbewahrung bei + 40°C seien nach vier Monaten noch 60% der Aktivität nachweisbar gewesen. Die Angabe von Normalwerten schwankt aber selbst dann noch sehr erheblich, wenn man auf gleiche Einheiten umrechnet (alle nachfolgend angegebenen Einheiten sind, wenn nicht anders vermerkt, als Wróblewski-Einheiten zu lesen).

Für die MDH geben Wróblewski und La Due 250 E bis 850 E als normal an, E. Schmidt, F. Schmidt und Waldhirt 75 E bis 186 E, Hennemann und Klaus 50 E - 250 E. Bei den Transaminasen findet man auch keine befriedigende Übereinstimmung. Für die GOT beträgt die Variationsbreite nach E. Schmidt et al. 8 E-19 E; nach Wróblewski 4 E bis 44 E, nach Hennemann und Klaus 5 E bis 40 E (Beobachtungen an Patienten). Die großen Normalschwankungen erschweren die Beobachtung der Wirkung eines Stoffes auf eine Enzymaktivität, da es dann nur in wenigen Fällen zum Auftreten pathologischer Werte kommt. Abweichungen von der Norm sind deswegen nur feststellbar, wenn sie ungewöhnlich groß sind oder wenn ein sehr großes Untersuchungsgut herangezogen wird.

Engelhardt und Gölkel sahen z.B. nach körperlicher Belastung keine signifikante Änderung der Enzymkonzentration, Loll und Hielscher dagegen fanden in eigenen Versuchen eine deutliche Änderung vom Ausgangswert nach körperlicher Belastung. Eppinger gibt für Ratten und die SGOT, welche schon seit längerem untersucht wurde, einen Normbereich mit 55 ± 22 E an, und zwar ausdrücklich "für die verwendeten Ratten". Oswald, Günther u. Lorenz, die den Einfluß von Röntgenganzkörperbestrahlung auf die Aktivität der MDH, SGOT und SGPT untersuchten, gaben für unbestrahlte Kontrolltiere einen Mittelwert von 14,8 E (für die MDH), 154,1 E (für die SGOT) und 21,7 E (für die SGPT) jeweils pro ml Serum an. Bei der SGPT-Bestimmung ist $n = 30$. Das Gewicht und die Rasse der Tiere ist nicht angegeben, ebenso fehlen die Angaben der Streuung der gen. Mittelwerte.

In diesem Zusammenhang ist eine Beobachtung von F. Schmidt und E. Schmidt besonders interessant. Für Tierexperimente wurden ihnen insgesamt 120 weiße Ratten mit einem Gewicht von 150 - 200 g in zeitlichen Abständen in Gruppen zu je 20 Tieren angeliefert. Die Autoren fanden bei diesen nichtbehandelten Normaltieren von Lieferung zu Lieferung, d.h. von

Gruppe zu Gruppe, erhebliche Schwankungen der Fermentaktivitäten mit z. T. gegensinnigem Verhalten der einzelnen Enzyme.

Diese uneinheitlichen Resultate bedeuten, daß man unbedingt für das eigene Untersuchungsgut gesondert die Normwerte zu bestimmen hat. Das ist in diesem Falle noch wichtiger als sonst. Gleichzeitig sind bei der Durchführung von Tierexperimenten auch die Umweltbedingungen der Tiere zu berücksichtigen. Richterich gibt beispielsweise an, daß bei Ratten eine eiweißarme Ernährung zu einer signifikanten Abnahme der Leber-Pyruvat-Transaminase führt. Damit dürfte auch die Beobachtung zusammenhängen, daß bei einer zwölfstündigen Nahrungskarenz beide Leberenzyme signifikant abfallen, während eine eiweißreiche Nahrung die Konzentration der Leberenzyme stark erhöht.

Es ist eine allgemein bekannte Tatsache, daß bei pathologischen Abweichungen von der Norm auch die Streuung der Werte größer wird. Wróblewski sah bei 40 Patienten mit akuter Hepatitis eine Erhöhung der SGPT-Aktivität vom Zwei- bis Tausendfachen der Norm.

Diese Beobachtungen werfen natürlich die Frage auf, welche Vorsichtsmaßnahmen bei der Deutung von Befunden, insbesondere auch bei klinischen Befunden, beachtet werden müssen. Eine Streuung von Normalwerten kann man auch zur Beurteilung eines einzelnen pathologischen Befundes heranziehen. Bei dieser Art der statistischen Betrachtung ist allerdings nur dann ein Einzelwert als höchstwahrscheinlich pathologisch anzusehen, wenn er außerhalb des zwei- bis dreifachen Sigmas (σ) der normalen Streuung liegt. Das bedeutet also, daß er schon erheblich vom normalen arithmetischen Mittelwert abweichen muß.

Über den Einfluß von Aethanolgaben auf die Transaminase-Aktivität im Serum ist noch wenig bekannt. Aus der Literatur ist hierzu lediglich der Versuch von Henley und Wiggins mit Ratten zu erwähnen. Die Autoren beschreiben, daß Alkohol zu einer Reduktion der Leber-GPT-Aktivität führe. Dieses Absinken der Werte (eines Homogenates) wird noch ausgeprägter, wenn die Tiere hungern. Die Autoren deuten diesen Befund als eine direkte Wirkung von Alkohol auf die Leber. Meßwerte und eine Methodenangabe werden aber nicht von ihnen gebracht.

EIGENE VERSUCHE

4. MATERIAL UND METHODEN

Allgemeines:

Als Versuchstiere dienten männliche Ratten vom Stamme Elberfeld (schwarz-bunt) mit einem Körpergewicht von 150 ± 10 g. Zur Aufzucht wurden die Tiere mit Altromin ernährt. Dieses Futter wurde bei langfristig angesetzten Versuchen beibehalten. Bei den kurzfristigen Experimenten wurde nur Wasser verabreicht (s. Hauptversuch).

Es wurde die SGPT-Aktivität im Blutserum dieser Tiere bestimmt. Für die Untersuchungen wurde das "Boehringer-Bestock" verwendet, eine von der biochemischen Abteilung der Fa. C.F.Boehringer & Söhne, Mannheim, zusammengestellte und in den Handel gebrachte Testkombination. Bei der Aktivitätsbestimmung ist nach den der einzelnen Testpackung beigegebenen Richtlinien verfahren worden. Der Bestimmungsansatz wurde jedoch in Angleichung an die Gegebenheiten mit verdünntem Serum, und zwar 1 : 5, in manchen Fällen auch 1 : 10, vorgenommen, wobei zu jeder Bestimmung der eigene Leerwert als Gegenmessung beigelegt wurde.

Das Prinzip der Messungen ist folgendes:

Die Glutamat-Pyruvat-Transaminase katalysiert die Gleichgewichtsreaktion:



Man mißt die Aktivität der GPT bei der von rechts nach links ablaufenden Reaktion durch Messung der zeitlichen Zunahme des entstehenden Pyruvats. Dessen Bestimmung erfolgt in einer gekoppelten "Indikatorreaktion", die auf einer Oxydation des DPN-H beruht im Verhältnis zur Zeit, wobei es zu einer Abnahme der Extinktionswerte kommt.



Der DPN-H - Verbrauch ist proportional der gebildeten Menge an Pyruvat und damit Meßgröße.

Die Messungen wurden mit dem Spektrophotometer Zeiß PMQ II durchgeführt unter Verwendung von 10 mm-Küvetten.

Die genaue Durchführung sei anhand eines Beispiels beschrieben:

Das Tier wurde durch Kopfschlag getötet und die Blutprobe entnommen. Es sei erwähnt, daß im allgemeinen von Tieren der verwendeten Größe nur ver-

hältnismäßig wenig Blut gewonnen werden kann. Maximal handelte es sich um etwa 5 ccm Gesamtblut pro Tier. Das gewonnene Blut blieb bis zu 2 Stunden im Eisschrank stehen, wurde dann zentrifugiert und das Serum mit einer Pipette abgezogen. Je nach der anfallenden Menge wurde eine Verdünnung 1 : 5 oder 1 : 10 hergestellt, die als Untersuchungsmaterial diente. Die Bestimmung selbst erfolgte nach der Anleitung der Testkombination:

Leerwert:	2,00 ml Reaktionsgemisch
	1,00 ml Serum (entsprechend verdünnt)
Meßansatz:	1,82 ml Reaktionsgemisch
	0,04 ml DPN-H
	0,04 ml LDH
	1,00 ml Serum (entsprechend verdünnt)

Es wurde umgeschwenkt und in ein thermokonstantes Wasserbad von 25°C eingestellt. Nach 15 Minuten wurden

0,10 ml Ketoglutarat

beigemischt und sogleich die Stoppuhr gedrückt, da jetzt die Reaktion bereits läuft. Es wird rasch in die Küvette eingegossen und nach 1 Minute der erste Wert abgelesen, nachdem zuvor das Photometer anhand der Kontrollküvette mit dem Leerwertansatz eingestellt war.

Bei 340 m μ Wellenlänge und einer Spaltbreite von 0,1 sowie entsprechend regulierter Empfindlichkeit des Gerätes wurde 10 Minuten lang jeweils mit Minuten-Abstand der Skalenwert abgelesen.

Der Sinn der Vorinkubation liegt darin, Pyruvat, Oxalacetat und andere Substrate des Serums mit serumeigenen Enzymen (ebenfalls unter DPN-H-Verbrauch) abreagieren zu lassen, um nach Zusatz von Ketoglutarat nur noch die Transaminasereaktion beobachten zu können.

In Abänderung der Testanleitung wurde die Modifikation von Stefan F. Wach tler übernommen, wobei der erste Extinktionswert schon 1 Minute nach Zusatz des Ketoglutarats abgelesen wird ("fliegender Start").

Beispiel:

<u>Zeit</u>	<u>Skalenwert</u>
Zugabe von Ketoglutarat	E
1 Minute Inkubation	
1. Ablesung	707
2. Ablesung n. 1 Min.	702
3. Ablesung n. 2 Min.	691
4. Ablesung n. 3 Min.	680
5. Ablesung n. 4 Min.	668
6. Ablesung n. 5 Min.	658
7. Ablesung n. 6 Min.	648
8. Ablesung n. 7 Min.	638
9. Ablesung n. 8 Min.	625
10. Ablesung n. 9 Min.	613
11. Ablesung n. 10 Min.	605
Differenz zwischen 1. u. 11. Ablesung	102

Nach der Definition von Wróblewski u. La Due ist die Einheit (E) diejenige Transaminasemenge in 1 ml Serum, die bei 25°C im 3-ml-Ansatz die DPN-H-Extinktion bei 340 m μ in 1 Min. um 0,001 ändert.

Exakt wären die Skalenwerte als Dezimalen zu schreiben, also (s.o.) 0,707, 0,702 usw. im angeführten Beispiel, die Änderung der DPN-H-Extinktion dann von Stufe zu Stufe aufzuzeichnen und schließlich zu summieren und aus der Summe ein Mittelwert zu bestimmen. Die Subtraktion des Endwertes E vom Anfangswert E bedeutet nichts anderes!

Bei Einsatz von 1 ml unverdünntem Serum ist also definitionsgemäß, wenn nämlich eine Einheit die Extinktion bei 340 m μ in 1 Minute ($E^{340}_{1 \text{ Min}}$) um 0,001 ändert, die Anzahl der Einheiten in 1 ml Serum gleich der Extinktionsänderung/Min. bei 340 m μ mal 1000:

$$E^{340}_{1 \text{ Min.}} \times 1000 = \text{SGPT-Einheiten im ml Serum.}$$

Beobachtet man nun den Extinktionsabfall über 10 Minuten, so hat man den Mittelwert zu bilden, indem man durch die Zahl der Beobachtungsminuten dividiert (die aber nicht unbedingt 10 zu sein braucht).

Hat man nun nicht mit reinem Serum, sondern mit einer Verdünnung gearbeitet, so ist der Verdünnungsgrad multiplikativ in diese Berechnung mit einzubeziehen. Letztlich bleibt noch zu bedenken, daß die Definition aus

Beobachtungen mit Verwendung von 10 mm-Küvetten abgeleitet wurde, woraus sich bei Verwendung anderer Küvetten ein zusätzlicher Multiplikationsfaktor ergäbe (z. B. $\times 2$ bei 5 mm-Küvetten usw.).

$$\text{Transaminase-Einheiten (E)} = \frac{E^{340}_{1 \text{ Min.}} \times 1000 \times 5}{10}$$

5: Verdünnung des Serums (mit Puffer) 1 : 5

10: Beobachtungszeit in Minuten

Mit den eingesetzten Extinktionswerten des Beispielles errechnet sich dann:

$$E = \frac{102 \times 1000 \times 5}{10}$$

$$E = 51$$

Unter diesen Voraussetzungen ergibt sich die gesuchte Größe ohne notwendige Berechnungen aus der halbierten Differenz zwischen 1. und 11. Ablesung.

(Anmerkung: Der Ausdruck $E^{340}_{1 \text{ Min.}}$ bezeichnet den Mittelwert des Extinktionsabfalles für 1 Min. und ergibt sich aus $E^{340}_{10 \text{ Min.}}$ durch Division mit 10).

Die einzelnen Versuchsgruppen wurden statistisch miteinander verglichen. Der statistische Mittelwertsvergleich erfolgte mit dem t-Test nach Student (Snedecor, G. W., Lit.: Statistical Methods, Iowa State College Press 4th Ed. 1953) unter Verwendung der Formeln für Maschinenrechnen.

Das Chauvenet'sche Kriterium (Zit. Geigy) wurde angewandt.

Testlösungen:

1. Eine wässrige Lösung von reinem Aethanol (nicht vergällt) von 12,8 Vol. %.
2. Ein sogen. "Edelwein" (Siebeldinger Mönchspfad Neuzucht) von europäischen Edelreben.
3. Ein weißer Hybridenwein, eine FS₄-Hybride.
4. Ein roter Hybridenwein.
5. Eine Extraktstofflösung aus weißem Hybridenwein.
6. Eine Extraktstofflösung aus dem sogen. Edelwein.

Die Hybriden- und Edelweine stammten von der Staatl. Forschungsanstalt für Weinbau und Rebenzüchtung, Geilweilerhof (Pfalz).

Von den drei Weinen wurden bestimmt:

Der Alkoholgehalt nach Widmack (wid) und ADH (die Bestimmungen wurden liebenswürdigerweise von Herrn Doz. Dr. Wagner vom hies. Gerichtsmed. Institut durchgeführt),

die Konzentration von Invertzucker,

die Konzentration von freier und gesamter schwefliger Säure.

Die Ergebnisse sind in Tabelle I wiedergegeben.

Tabelle I

	Aethanolgehalt			Invertzucker	schwefl. Säure	
	ADH	wid	Vol. ‰		Gesamt	frei
Wein 1	9,2	9,4	11,65	1,7 g/l	164 mg/l	50 mg/l
Wein 2	10,1	10,5	12,79	2,61 g/l	132 mg/l	49 mg/l
Wein 3	7,4	6,8	9,37	0,9 g/l	122 mg/l	30 mg/l

Die drei Weine wurden durch Zugabe von reinem Aethanol bzw. von Zucker auf die höchstvorkommende Konzentration angeglichen. Dasselbe geschah mit der freien schwefligen Säure.

Durch Verdampfen des weißen Hybridenweines und des Edelweines wurden die Extraktstoffe gewonnen. Die Extrakte wurden dann jeweils mit Aqua dest. auf das ursprüngliche Volumen aufgefüllt. Die so hergestellten Extraktstofflösungen wurden dann für die Versuche benutzt.

Alle Testlösungen wurden mit der Schlundsonde verabreicht. Die Dosierung ist im einzelnen bei der Besprechung der Versuche angegeben. Gelegentlich gingen Tiere bei der Sondierung ein.

Zunächst wurden die Testlösungen nicht weiter vorbehandelten Tieren verabreicht. Später erwies es sich dann als günstiger, die Leber der Tiere durch orale Gaben von Allylalkohol vorzuschädigen. Die dazu erforderlichen Versuche (s. unten) ergaben, daß es ratsam ist, in diesem Falle keine zu große Allylalkoholschädigung zu setzen, damit eine zusätzliche Noxe noch deutlich erfaßt werden kann.

5. ERGEBNISSE

A) Bestimmung des mittleren Normalwertes nebst Streuung bei unbehandelten Tieren für die SGPT-Aktivität

Benutzt wurden 20 Tiere aus verschiedenen Lieferungen.

In Tabelle II (nebenstehend) sind die Ergebnisse im einzelnen wiedergegeben.

Eine detaillierte Angabe der Meßdaten (Extinktionswerte) erfolgt bei weiteren Tabellen nicht mehr: es werden in der Folge lediglich die aus den Messungen ermittelten Einheiten (Wróbl.) aufgeführt.

Nach diesen Daten ergeben sich bei einer Serumverdünnung von 1 : 5 und einem Küvettendurchmesser von 10 mm nach der oben angegebenen Formel für die SGPT-Aktivität die in Tabelle III (S.28) angegebenen Wróblewski-Einheiten pro ml Serum.

Aus Tabelle III ist zu entnehmen, daß die mittlere SGPT-Aktivität bei den hier verwendeten Ratten 40,9 E/ml Serum beträgt.

B) Erfassung des technischen Fehlers

Um den technischen Fehler zu erfassen, wäre es ratsam, mit ein und demselben Serum, also mit derselben Serumprobe, möglichst viele Bestimmungen durchzuführen und daraus dann statistisch den Fehler zu berechnen. Diese Methode ist aber insofern schwer durchzuführen, als man bei Ratten von ein und demselben Tier nur verhältnismäßig wenig Serum gewinnen kann. Deswegen wurde folgendermaßen vorgegangen:

5 normale unbehandelte Tiere wurden, wie oben beschrieben, getötet. Von dem Serum eines jeden Tieres ließen sich zwei Bestimmungen durchführen. Man erhält also von jedem Tier zwei Werte, die um einen Mittelwert liegen. Die mittlere prozentuale Abweichung ($n = 5$) wurde statistisch berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle IV (S.29) wiedergegeben.

Die mittlere prozentuale Abweichung bei Doppelbestimmungen beträgt aus Tabelle IV 4,4% mit einer Standardabweichung von $\pm 3,9$. Das bedeutet, daß man mit einem technischen Fehler von nicht ganz 9% rechnen muß. Diese Zahl ist verhältnismäßig klein, wenn man bedenkt, daß nur 5 Tiere dieser Art

Tabelle III

Normwerte für die SGPT-Aktivität bei unbehandelten Tieren

Tier-Nr.	SGPT-E / ml Serum
1	23
2	34
3	32
4	44,5
5	54,5
6	41,5
7	55
8	29
9	41
10	47,5
11	37,5
12	47
13	32,5
14	35
15	41
16	27,5
17	42,5
18	25,5
19	49,5
20	77
$\bar{x}$	40,9
s. d.	$\pm 12,5$
$\pm \%$	$\pm 30,6 \%$

Tabelle IV

Doppelbestimmungen der SGPT-Aktivität bei 5 normalen, unbehandelten Ratten und Berechnung des mittleren technischen Fehlers

	Tier - Nummer									
	I		II		III		IV		V	
	Ansatz		Ansatz		Ansatz		Ansatz		Ansatz	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
SGPT-Einh. pro ml Serum	44	47,5	29	30	41	42	32,5	26,5	35	31,5
$\bar{x}$	45,5		29,5		41,5		29,5		33	
Prozentuale Abweichung v. Mittelw.	3,8		1,7		1,2		10,2		5,2	

ausgetestet worden sind. Bei größeren Tierserien darf also angenommen werden, daß mit einer Erhöhung der Tierzahl auch die Streubreite kleiner wird. Nur im Einzelfall hat man mit einem technischen Fehler bis zu + 10% zu rechnen.

C) Vorversuch

In einem Vorversuch wurden normale Tiere, d.h. solche, die nicht mit Allylalkohol vorgeschädigt worden waren, mit Aethanol, Edelwein, weißem Hybridenwein, sowie mit Extraktlösungen beider Weinsorten behandelt. Die Untersuchungen der Tiere erfolgten 8 Tage nach Versuchsbeginn.

Darüber hinaus erhielten andere Gruppen - ebenfalls mit einer Gesamtversuchsdauer von 8 Tagen - einen Tag vor den Gaben von Aethanol, Edel- und Hybridenwein je einmal 1 ml 2%igen Allylalkohol oral mit Schlundsonde verabreicht. Die Ergebnisse sind in Tabelle V (S.30) wiedergegeben.

Tabelle V

Einfluß von Aethanol, Hybriden- und Edelwein auf die SGPT-Aktivität von normalen und von mit Allylkohol vorgeschädigten Ratten
(Vorversuch; n = 5)

Vers. - Gr. Nr.	Versuchsanordnung	SGPT-Einheiten Wróblewski					$\bar{x}$	Bemerk. s. u.
		Tier:	1	2	3	4	5	
I	2 x tgl. 1,5 ml Aethylalkohol		45	47	51	74	-	54,2
II	2 x tgl. 1,5 ml Hybridenwein w.		34	42	42	49	-	42
III	2 x tgl. 1,5 ml Edelwein		39	51	51	54	52	49,8
IV	2 x tgl. 1,5 ml Extrakt- stofflsg. v. Hybr. Wein w.		27	22	49	-	-	32,7
V	2 x tgl. 1,5 ml Extrakt- stofflsg. v. Edelwein		32	36	44	-	-	40,7
VI	Vorgabe 1 x 1 ml 2%ig. Allylalk., dann wie I		48	54	83	-	-	61,7
VII	Vorgabe 1 x 1 ml 2%ig. Allylalk., dann wie II		32	41	47	-	-	40
VIII	Vorgabe 1 x 1 ml 2%ig. Allylalk., dann wie III		46	47	49	-	-	47

ad I: 1 Tier ging ein durch Aspiration.

ad II: 1 Tier entblutete schlecht und war nicht auszuwerten.

ad IV: 1 Tier war nicht zu sondieren und mußte getötet werden, 1 Tier ging ein, vermutlich durch Sondierung.

ad V: 1 Tier ging ein, vermutlich durch Sondierung, 1 Tier ergab nur stark hämolytisches Serum und war nicht auswertbar.

- ad VI: 1 Tier ging nach der Allylalkoholsondierung ein, es blutete aus dem Anus.
1 Serum ging beim Zentrifugieren verloren.
- ad VII: 2 Tiere gingen nach der Sondierung mit Allylalkohol ein. Keine Obduktionsbefunde.
- ad VIII: 1 Tier ging innerhalb der ersten 12 Std. nach Verabreichung des Allylalkohols ein.
1 Tier verstarb am 2. Tag nach der ersten Sondierung mit Edelwein.

Aus Tabelle V ist zu entnehmen, daß bei Normaltieren, die nicht mit Allylalkohol vorbehandelt waren, durch die Gaben der Testlösungen keine nennenswerten Änderungen der SGPT-Aktivität eingetreten sind. Wenn es sich auch nur um kleine Kollektive handelte, so liegen die festgestellten Mittelwerte aus diesen kleinen Gruppen doch sehr nahe der Norm (unbehandelte Kontrolle: $n = 20$; $\bar{x} = 41$), so daß auch mit größeren Kollektiven wohl nicht mit einem sehr viel anderen Resultat gerechnet werden kann.

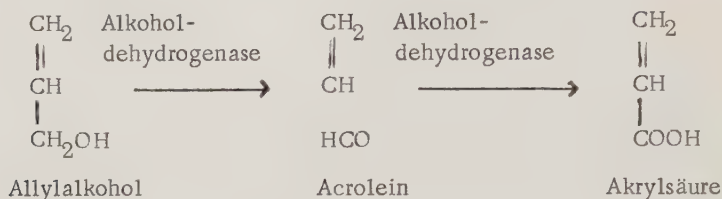
Hatten die Tiere einen Tag vor Versuchsbeginn einmalig je 1 ml 2%igen Allylalkohol erhalten, dann zeigten auch diese Tiere keinen nennenswerten Unterschied der SGPT-Aktivität gegenüber der Norm. Dies ist insofern erstaunlich, als durch Allylalkohol makroskopisch sichtbare Lebernekrosen entstanden. Es ist aber nun zweifellos denkbar, daß der Zeitpunkt der Durchführung der Transaminasebestimmung eine wesentliche Bedeutung hat. Dafür spricht auch eine Beobachtung von I v a n y i, der, auf amerikanische Autoren hinweisend, beschreibt, daß die Transaminasewerte im Serum bei 2 Patienten mit einer toxischen Hepatitis, bedingt durch eine CCl_4 -Vergiftung, mehrtausendfach über der Norm lagen. In beiden Fällen hätten sich diese Werte aber binnen einer Woche (!) normalisiert.

Diese Beobachtung gibt überdies einen Hinweis darauf, daß die Aktivitätszunahme der SGPT in erster Linie mit der Leberzellschädigung zusammenhängt und nicht - oder zumindest weniger - mit einer Funktionsstörung.

Da überdies auch die Allylalkoholkonzentration bzw. die Allylalkoholdosis eine Rolle spielt, wurden zunächst die weiteren Versuche mit dem Ziel durchgeführt, entsprechende Voraussetzungen für die folgenden Experimente zu schaffen.

Für die oben beschriebenen Versuche sei noch erwähnt, daß lediglich Seren verwendet wurden, die hämolysefrei waren.

Unberücksichtigt darf zunächst im Rahmen dieser Versuchsanordnung noch bleiben, wie der Allylkoholschaden zustandekommt. Schön weist darauf hin, daß der Allylkoholschaden erst dadurch zustandekäme, daß im Organismus durch einen fermentativen Abbau des Allylkohols die eigentlich toxischen Substanzen auftreten. Unbekannt ist dabei, ob es sich um das Aldehyd (Acrolein) oder um die Säure (Akryl-Säure) handelt, weil das Aldehyd sehr unbeständig ist.



Man wird annehmen dürfen, daß die Wirkung selbst einer so hochtoxischen Substanz wie des Allylkohols nicht unwesentlich mitbestimmt wird von konstitutionellen Faktoren des betroffenen Individuums, wenn man will also auch von der Fähigkeit eines Organismus', zum Zeitpunkt des Einflusses von Allylkohol Fermente bereitzustellen, die die von H. Schön beschriebenen Reaktionen ablaufen lassen.

Die nächsten Versuche dienten dazu, die geeignete Allylkohol-Dosis festzustellen.

D) Versuch zur Feststellung der geeigneten Allylkohol-Dosis

Zunächst wurde Allylkohol allein verabreicht. Jedes der fünf Tiere einer Gruppe erhielt einmal 1 ml einer frisch hergestellten 2%igen Allylkohol-Lösung mit der Schlundsonde. Die Tötung der Tiere erfolgte 30 Stunden später.

Bei der Sektion zeigten sämtliche Tiere nekrotische Veränderungen der Leberoberfläche. Zwei Tiere waren deutlich ikterisch, was auf der Innenseite des Felles, an den Pfoten, an den Ohren und am Schwanz zu sehen war. Bei vier Tieren waren die Seren ikterisch verfärbt. Bei diesen Seren konnte der Ablauf einer Transaminasereaktion nicht beobachtet werden. Bei nichtikterischem Serum lief die Transaminasereaktion außerordentlich schnell ab. Diese Ergebnisse zeigen, daß die gewählte Allylkohol-Dosis wohl zu hoch war, um eine Beeinflussung der Transaminase-Aktivität durch Gabe von Testlösungen noch meßbar erwarten und beurteilen zu können.

Faßt man die Erfahrungen bei den seither beschriebenen Versuchen zusammen, dann kommt man zu folgendem Ergebnis:

Die Vorschädigung mit Allylalkohol muß so gering bleiben, daß eine zusätzliche Noxe durch irgendwelche Testsubstanzen noch faßbar ist, daß also eine gewisse obere Grenze der Transaminase-Aktivität nicht von vornherein schon festgelegt ist. Ferner soll zwischen der Vorschädigung mit Allylalkohol und der ersten Behandlung mit irgendeiner Testlösung möglichst wenig Zeit liegen, um der zu untersuchenden Substanz eine Mit-Wirkungs-Möglichkeit zu geben. Ferner muß der Zeitpunkt der Auswertung so gelegt werden, daß der Höhepunkt der Fermentausschüttung noch erfaßt wird.

Zur Feststellung einer geeigneten Allylalkohol-Dosis nach Volumen und Konzentration wurde folgender Versuch angesetzt:

Verabreicht wurde einmal 1 ml 0,5%iger frisch hergestellter Allylalkohol bei einer Gruppe und bei einer weiteren ebenfalls einmal 1 ml 1%iger gleichfalls frisch hergestellter Allylalkohol.

Behandelt wurden bei jeder Gruppe 3 Tiere. 30 Stunden nach der Verabreichung wurden die Tiere getötet und das Serum auf die vorhandene SGPT-Aktivität untersucht. Das Ergebnis ist in Tabelle VI wiedergegeben.

Tabelle VI

Einfluß von Allylalkohol auf die SGPT-Aktivität (Versuchsdauer 30 Stunden)

Versuchsanordnung	Tiernummer			$\bar{x}$
	1	2	3	
1 x 1 ml 0,5%ig. Allylalkohol	41	55	105	67
1 x 1 ml 1% iger Allylalkohol	34	67	108	70

=====
Aus Tabelle VI ist zu entnehmen, daß ein wesentlicher Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen, d.h. zwischen den verwendeten Allylalkohol-Konzentrationen nicht besteht. Da bei Verwendung eines zweiprozentigen Allylalkohols (1,0 ml als Einzeldosis) sehr viele Tiere an dem Allylalkohol eingegangen sind, 0,5%iger Allylalkohol bei demselben Volumen aber vielleicht eine zu geringe Schädigung setzt, wurde für die weiteren Versuche der 1%ige Allylalkohol gewählt.

E) Hauptversuche

Bei diesen Versuchen wurde außer dem weißen Hybridenwein und dem sogen. Edelwein noch ein roter Hybridenwein benutzt.

Wie bei den oben beschriebenen Versuchen wurden auch männliche Ratten vom Stamme Elberfeld mit einem Gewicht von 150 ± 10 g benutzt. Bestimmt wurde die SGPT-Aktivität im Serum. Folgende Versuchsserien wurden durchgeführt:

- Gruppe 0: Bei einem Kollektiv von insgesamt 20 Tieren wurden die Normwerte bestimmt (s.oben).
- Gruppe I: 1 x 1 ml 1%ig. Allylkohol, 1 Std. danach 2 ml 12,8 Vol.%ig. Aethanollösung, 12 Std. danach 2 ml 12,8 Vol.%ig. Aethanollösung. Die Tiere wurden 30 Std. nach Versuchsbeginn aufgearbeitet.
- Gruppe II: 1 x 1 ml 1%ig. Allylkohol, 1 Std. danach 2 ml Edelwein, 12 Std. danach nochmals 2 ml Edelwein. Aufarbeitung der Tiere 30 Std. nach Versuchsbeginn.
- Gruppe III: 1 x 1 ml 1%ig. Allylkohol, 1 Std. danach 2 ml roten Hybridenwein, 12 Std. danach nochmals 2 ml roten Hybridenwein. Aufarbeitung der Tiere 30 Std. nach Versuchsbeginn.
- Gruppe IV: 1 x 1 ml 1%ig. Allylkohol, 1 Std. danach 2 ml weißen Hybridenwein, 12 Std. danach nochmals 2 ml weißen Hybridenwein. Aufarbeitung der Tiere 30 Std. nach Versuchsbeginn.
- Gruppe V: 1 x 1 ml 1%ig. Allylkohol. Aufarbeitung der Tiere 30 Std. nach Versuchsbeginn (Allylkoholkontrolle).

Bei allen diesen Gruppen blieben die Tiere während der Versuchsdauer nüchtern. Es kam verhältnismäßig häufig vor, daß einzelne Tiere ausfielen oder nicht verwertet werden konnten. So war es durchaus möglich, daß mancher Ansatz nach Beginn der Fermentreaktion nicht kontinuierlich über die Beobachtungszeit von 10 Min. durchlief, sondern schon nach wenigen Minuten zum Stillstand kam. Diese Tiere wurden nicht zur Berechnung herangezogen. Gelegentlich fielen auch Tiere aus, weil sie bei der Magensondierung eingingen; auch kam es vor, daß einzelne Seren wegen Hämolyse oder gallertiger Veränderungen beim Zentrifugieren verworfen werden mußten.

Zunächst wurden alle Versuchsgruppen mit 20 Tieren angesetzt. Bei einer vorläufigen statistischen Berechnung ergab sich aber, daß bei manchen Mittelwertsvergleichen auch mit etwas größeren Tierkollektiven wegen der vorhandenen recht großen Streuung kaum ein statistisch gesicherter Unterschied zu

ermitteln wäre, es sei denn, daß man außerordentlich große Kollektive wählt, was praktisch wegen des erforderlichen Aufwandes auf Schwierigkeiten stößt. Bei den Kollektiven, die die größte Mittelwertsdifferenz gaben, wurde durch Vergrößerung der Kollektive eine statistische Auswertung ermöglicht.

Es sei noch darauf hingewiesen, daß vor der statistischen Berechnung das Chauvenet'sche Kriterium angewandt wurde. Es handelt sich dabei um eine statistisch erlaubte Möglichkeit, Extremwerte zu eliminieren, wodurch die Streuung kleiner wird.

Die Ergebnisse der Gruppe 0 (Versuch zur Erfassung der Normbreite) wurden oben schon wiedergegeben.

Die Ergebnisse der Restgruppen sind in Tabelle VII (S.36) wiedergegeben.

Tabelle VII

Die SGPT-Aktivität in Wróblewski-Einheiten nach Vorbehandlung mit Allyl-
alkohol und Gaben von verschiedenen aethanolhaltigen Lösungen

Tier- Nr.	Versuchs-Gruppen				
	I	II	III	IV	V
1	41	45	38,5	248	65
2	105	217	112	235	44,5
3	60,5	41,5	49	139,5	84
4	134,5	182,5	109	118	222,5
5	66,5	47,5	47,5	83	110,5
6	34	114	41	105	72
7	107,5	172	149,5	136	42
8	70,5	55	87,5	215	147,5
9	56,5	40	148,5	155	56,5
10	49,5	36	77	67,5	157,5
11	143,5	49	177,5	52,5	49,5
12	38,5	32	56	102	88,5
13	81	78	199	46,5	82,5
14	153	150,4	42,5	165	248,5
15	84		57,5	105	39
16	44		37	90	
17	43		229,5	189	
18	63			126	
19	55			218	
20	89			62,5	
21	121			47,5	
22				66	
23				148,5	
24				65	
25				100	
26				237,5	
27				36	
28				55	
29				125	
30				47,5	
31				87,5	
32				81	
33				42,5	
34				54	
35				186	

- Zeichenerklärung: I = Allylalkoholkontrolle
 II = Versuchsgruppe, die außer Allylalkohol noch Gaben von Aethanol erhielt
 III = Versuchsgruppe, die außer Allylalkohol noch Edelwein erhielt
 IV = Versuchsgruppe, die außer Allylalkohol noch weißen Hybridenwein erhielt
 V = Versuchsgruppe, die außer Allylalkohol noch roten Hybridenwein erhielt

Aus den in Tabelle VII wiedergegebenen Daten wurden die Mittelwerte nebst Streuung berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle VIII wiedergegeben.

Tabelle VIII

Die mittleren SGPT- Werte nebst Streuung bei den einzelnen Versuchsgruppen

Versuchsanordnung	n	$\bar{x}$	<u>+</u> s. d.	<u>+</u> %
Unbehandelte Kontrollgruppe	19	38,9	9,4	24,2
Allylalkoholkontrolle	21	78	36,4	46,6
Allylalkohol + Aethanol	14	90	64	71,3
Allylalkohol + Edelwein	17	97	62	63,6
Allylalkohol + Hybridenwein w.	35	115	63	54,6
Allylalkohol + Hybridenwein r.	15	100,6	65,4	65,0
=====				

Aus den in Tabelle VIII wiedergegebenen Daten ist zu entnehmen, daß die Transaminaseaktivität in der Reihenfolge zunimmt: Unbehandelte Kontrolle - Allylalkoholkontrolle - Allylalkohol + Aethanol - Allylalkohol + Edelwein - Allylalkohol + Hybridenwein (rot) - Allylalkohol + Hybridenwein (weiß).

Berechnet man nun statistisch die Mittelwertsvergleiche zwischen den einzelnen Versuchsgruppen, dann findet man das in Tabelle IX wiedergegebene Resultat.

Tabelle IX
Mittelwertsvergleiche

Vergleiche	P
Unbehandelt : Allylalkoholkontrolle	$< 0,001$
Allylalkoholkontrolle : Allylalkohol + Aethanol	$> 0,05$
Allylalkoholkontrolle : Allylalkohol + Edelwein	$> 0,05$
Allylalkoholkontrolle : Allylalkohol + Hybriden r.	$> 0,05$
Allylalkoholkontrolle : Allylalkohol + Hybriden w.	$< 0,02 (> 0,01)$
Allylalkohol + Aethanol : Allylalkohol + Hybriden w.	$< 0,05$
=====	

6. ZUSAMMENFASSENDE BESPRECHUNG UND DISKUSSION

Über die Bestimmung der SGPT-Aktivität im Serum bei Ratten liegen in der Literatur nur wenig Hinweise vor. Deswegen wurde zunächst einmal bei dem Rattenstamm Elberfeld und einem Tiergewicht von 150 ± 10 g die mittlere SGPT-Aktivität bestimmt. Erfasst wurde darüber hinaus die biologische Streuung bei einem Kollektiv von $n = 20$ sowie der technische Fehler. Da pro Tier verhältnismäßig wenig Serum gewonnen werden kann, wurden zur Ermittlung des technischen Fehlers bei jedem Tier einer Versuchsgruppe zwei gleichartige Bestimmungen durchgeführt und im Kollektiv die mittlere Abweichung ($\sigma_{\text{Diff.}}$) vom individuellen Mittelwert bestimmt. Es wurde festgestellt, daß die biologische Streuung ähnlich wie beim Menschen verhältnismäßig groß ist, während der technische Fehler sich im Rahmen der aus der Literatur bekannten üblichen Erfahrungen hält.

Der technische Fehler kann im Verhältnis zu der großen biologischen Streuung vernachlässigt werden, geht aber überdies bei Verwendung von Kollektiven in die statistische Berechnung ein.

Die biologische Streuung ist bei normalen unbehandelten Tieren bei etwa gleichem n kleiner als bei den mit Allylalkohol geschädigten Tieren. Dies entspricht der allgemeinen Erfahrung, daß bei einer Veränderung der Normwerte gleichzeitig auch die biologische Streuung größer wird.

Es wurde festgestellt, daß mit der SGPT-Bestimmung nach einer Schädigung durch Allylalkohol pathologische Werte nur dann erfaßt werden, wenn die Fermentbestimmung verhältnismäßig kurzzeitig nach der Noxe durchgeführt wird. Wartet man dagegen längere Zeit, dann fallen die pathologischen Werte weitgehend wieder auf die Norm ab. Dies gilt natürlich nur für den Fall, daß eine ausreichende Schädigung nur einmal gesetzt wird.

Untersucht wurde ferner, ob verschiedene aethanolhaltige Lösungen den Allylalkoholschaden der Leber - gemessen an der SGPT-Aktivität des Serums - verschlimmern. Gewählt wurde hierzu eine wässrige Lösung von Aethanol, ein Wein aus europäischen Edelreben sowie ein weißer und ein roter Hybridenwein. Die Weine waren im Gehalt an Aethanol, an Zucker und an freier schwefliger Säure einander angeglichen worden.

Die Versuche ergaben, daß die mittleren SGPT-Werte pro Kollektiv in der Reihenfolge

Allylalkoholkontrolle - Allylalkohol + Aethanol - Allylalkohol + Edelwein - Allylalkohol + roter Hybridenwein - Allylalkohol + weißer Hybridenwein - kontinuierlich zunahmen. Dieses Resultat entspricht im Prinzip durchaus der im hiesigen Institut getroffenen Feststellung, daß die durch Allylalkohol bedingten Nekroseraten nach Gaben derselben Testlösungen (mit Ausnahme von rotem Hybridenwein) in der gleichen Reihenfolge zunehmen.

Allerdings ist zu sagen, daß die Mittelwertdifferenzen zwischen den Kollektiven z. T. sehr klein sind. Deshalb kann mit einer statistischen Beweiskraft bei der hier gewählten Kollektivgröße bei den meisten Mittelwertsvergleichen nicht gerechnet werden. Das Ergebnis deckt sich aber im Prinzip mit den angeführten, aber mit einer anderen Methode durchgeführten Versuchen und ist deswegen in einer ersten Annäherung wahrscheinlich gemacht. Um das Ergebnis weiterhin abzusichern, wurde die Kollektivgröße des Versuchs mit weißem Hybridenwein und mit Allylalkohol allein vergrößert, weil die Mittelwertsdifferenz zwischen diesen beiden Gruppen am größten war, so daß hier am ehesten durch eine Erhöhung von n und einer dadurch bedingten Reduktion der biologischen Streuung mit einer statistischen Signifikanz zu rechnen war. Dies konnte auch eindeutig festgestellt werden.

Nach aller Erfahrung ist es sehr wahrscheinlich, daß man unter diesen Voraussetzungen auch eine statistische Signifikanz für die anderen Mittelwertsvergleiche erzielen kann, wenn man nur genügende Kollektivgrößen wählt. Es wäre allerdings in diesem Falle mit recht großen Versuchsgruppen zu rechnen. Dieser sehr erhebliche materielle Mehraufwand scheint aber nicht un-

bedingt gerechtfertigt zu sein, da aus den verschiedenen obengenannten Gründen die ermittelten Werte beweisend zu sein scheinen.

Die Erhöhung der SGPT-Aktivität durch Allylalkohol allein im Verhältnis zu unbehandelten Kontrolltieren ist statistisch eindeutig gesichert. Dieser Allylalkoholschaden wird durch Gaben von weißem Hybridenwein noch verstärkt, eine Aussage, die sich mit einer Wahrscheinlichkeit von 2% für die Zufallsbedingtheit der Mittelwertsdifferenzen sichern ließ. Dasselbe ist nicht der Fall bei Verwendung von rotem Hybridenwein. Dazu ist aber zu sagen, daß die mittlere Fermentaktivität bei Verwendung von rotem Hybridenwein ähnlich hoch liegt wie die von weißem Hybridenwein. Es darf deswegen durchaus angenommen werden, daß auch bei Gaben von rotem Hybridenwein der Allylalkoholschaden verstärkt wird. Auch in diesem Falle muß angenommen werden, daß sich diese Aussage mit ziemlicher Sicherheit bei Verwendung von größeren Tierkollektiven und damit einer Verkleinerung der Fehlerbreite statistisch absichern ließe.

Diese Versuche scheinen auf eine besondere Schädlichkeit von Hybridenweinen hinzuweisen. Diese Aussage ist u.E. aber noch keineswegs erlaubt. Zunächst wurde lediglich je eine Weinsorte untersucht. Es ist nicht ausgeschlossen, daß man zu ähnlich hohen Werten bei Verwendung anderer Weine gelangt, besonders von solchen, die einen erhöhten Gehalt an ätherischen Ölen u. dergl. besitzen.

Während also eine definitive Aussage über eine besondere Schädlichkeit von Hybridenweinen noch nicht gemacht werden kann, dürfte es aber als bewiesen angesehen werden, daß alkoholische Getränke schlechthin bei einer vorgeschädigten Leber eine zusätzliche Noxe bedeuten.

7. ZUSAMMENFASSUNG

- a) Die mittlere Aktivität der Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase wurde im Serum von Ratten bestimmt. Berechnet wurde die biologische Streuung des Mittelwertes sowie die Größe des technischen Fehlers.
- b) Darüber hinaus wurde die mittlere SGPT-Aktivität nebst Streuung im Serum von Ratten nach einem durch Gaben von Allylalkohol experimentell gesetzten Leberschaden bestimmt. Um die Erhöhung der SGPT-Aktivität zu erfassen, müssen die Fermentbestimmungen verhältnismäßig kurze Zeit nach Verabreichung des Allylalkohols durchgeführt werden. Wartet man längere Zeit, dann gehen die erhöhten Werte weitgehend wieder zur Norm zurück.
- c) Orale Gaben alkoholischer Getränke verstärken den Allylalkoholschaden der Leber, gemessen an der SGPT-Aktivität des Serums. Dies ist zunehmend der Fall in der Reihenfolge Aethanol - Wein von europäischen Reben - roter Hybridenwein - weißer Hybridenwein. Die Mittelwertsdifferenz zwischen weißem Hybridenwein und Allylalkoholkontrolle ist bezeichnend, jedoch dürfen auch die anderen Mittelwertsdifferenzen als bezeichnend angesehen werden.

8. LITERATUR

1. Alleweldt, G. "Europäersorten u. Hybriden" aus "Das Weinblatt", Nr.10, Jhrg.1954.
2. Ames, S. R. Zit.n. R. Richterich "Enzymopathologie"; Springer-Verlag Berlin 1958, S.185.
3. Ammon, R. u. W. Dirscherl "Ferment, Hormone, Vitamine" Bd. I, 3. Auflage, Gg. Thieme-Verlag Stuttgart 1958, S.359.
4. Andrianoff, N. u. S. Ansbacher "Leber u. Kupfer", Dtsch. med. V. schr. 1930, I, 421.
5. Ashworth, C. T. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 66, 382 (1947).
6. Aszkanazy Zit.n. K. Beckmann, Handbuch inn. Med. 4. Aufl. 3. Bd. II. Teil (1953) S. 824 ff.
7. Axenfeld, H. u. K. Brass "Zur Frage d. mod. Therapie der Leberkrankheiten, insbes. der Hepatitis epidemica, im Lichte biol. Untersuchungen". Wien. klin. Wschr. 1948, Nr.31.
8. Becher
 - a) "Über Steigerungen des Blutwertes von Phenol u. Phenolderivaten u. über das Auftreten von freiem Phenol im Blute bei Lebercirrhose". Mü. med. Wschr. 1930, I, 751.
 - b) "Chemisch-toxikologische Grundlagen der intestinalen Autointoxikation". Verh. Ges. Verdgskrkh. 14, 369 (1938).
9. Beckmann, K. "Die Krankheiten der Leber" Handb. d. inn. Med. II, 3. Bd., 4. Aufl. (1953) S. 824 ff.
10. Beiglböck, W. "Lebercirrhose". Wien. klin. Wschr. 1941, I, 262.
11. Bergmann, G. v.
 - a) "Zur funktionellen Pathologie der Leber, insbesondere der Alkoholätiologie der Cirrhose". Klin. Wschr. 1927, I, 776.
 - b) "Neuere Gesichtspunkte über Lebererkrankungen vom internen Standpunkt". Verh. Ges. Verdgskrkh. 9, 209; 1929.
12. Best, C. H. ; W. S. Hartraft; C. C. Lucas and J. H. Ridout "Liver damage produced by feeding alcohol or sugar and its prevention by choline". Brit. med. J. (1949); Nr. 4635, 1001.

13. Boles, R. S., Crew, R. S. and W. Dunbar:
"Alcoholic cirrhosis". J. Amer. Med. Assoc.
134, 670; 1947.
14. Bork
"Zur Lehre von der allg. Hämachromatose".
Virchows Arch. 269, 178; 1928.
15. Breider, H., G. Reuther u. E. Wolf: "Untersuchungen zum Qualitätsproblem bei Rebenhybriden"; aus "Der Züchter", 29. Bd., Heft 27, Springer-Verlag Berlin 1959.
16. Cachera, R., M. Lamotte et S. Lamotte-Barrillon: "Etude clinique, biologique et histologique des stéatoses du foie chez les alcooliques". Gem. Hôp. Paris 26, 3497. (1950).
17. Campiglio
Zit. nach K. Beckmann, Hdb. inn. Med. II, 3. Bd., 4. Auflage (1953), S. 826.
18. Chaikoff, I. L.
a) C. Entenmann, T. Gillman and C. L. Connor: "Pathologic reaction in the liver and kidneys of dogs fed alcohol white maintained on a high protein diet". Arch. of Path. 45, 435 (1948).
b) and Connor, C. L.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 43, 638 (1940).
19. Daft, F. S., W. H. Sebrell and R. D. Lillie: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 48, 228 (1941).
20. Demole, M. J.
"Le traitement des affections hépatiques par les protéines". Schweiz. med. Wschr. 1947; 330.
21. Dietrich, A.
"Allgemeine Pathologie u. pathologische Anatomie"; Stuttgart, Verl. Hirzel, 1948.
22. Eger, W.
a) Med. Monatsschrift 6, 363-67, 1952;
b) u. Zundorf, O.: Med. Monatsschrift 7, 420-426, 1953.
23. Eppinger, H.
a) "Die Leberkrankheiten"; allg. u. spez. Pathologie u. Therapie der Leber. Wien, Springer-Verlag 1937.
b) "Permeabilitätspathologie". Wien, Springer-Verlag 1949.
c) "Zur Klinik der Lebercirrhose". Verh. Ges. Verdgskrkh. 6 (1926).

40. Howard, R. and C.J. Watson: "Antecedent jaundice in cirrhosis of the liver". Arch.int.Med. 80, 1 (1947).
41. Husmann, K. H., A.v. Graevenitz, A. Spudas: "Das Verhalten des Serumproperdins unter Einfluß von Wein, Aethylalkohol u. schwefl.Säure" aus "Der deutsche Weinbau", Sonderdruck zu Nr.20, Febr. 1960.
42. Isobe, K. "Experimenteller Beitrag zur Entstehung der Lebercirrhose". Mitt.Grenzgeb.med. Chir. Jena 27, 750-781 (1914).
43. Ivanyi, J. Wien.Z.inn.Med. 39, 242 (1958).
44. Jagtc Zit. n. K.Beckmann, Hdb.inn.Med. II, 3.Bd., 4. Aufl. (1953), S.825.
45. Kleinmann Zit. nach Gerlach aus K.Beckmann, Hdb.inn.Med. II, 3.Bd., 4. Aufl. (1953), S.826.
46. Klieneberger "Abdominaltyphus u. Lebercirrhose". Zbl.inn.Med. 1923; 129.
47. Kuschinsky Zit. n. Vorlesg. WS 1960/61.
48. Laffitte, A. "L'intoxication alcoolique experimentale et la cirrhose de Laënnec". Thèse de Paris, 1892.
49. Lanceraux, E. "Intoxication par les boissons alcooliques". Nouv.Traité méd.thérap., Paris, 11, 205 s., 1910.
50. Leitmann, G. Virchows Archiv 261, 3 (1926).
51. Léobardy, M. "Le vin et le foie". Bull.office internat. du vin, Nr.209, 3-10 (1948).
52. Lepehne, G. H. "Liver-function tests in alcoholic patients". New England J.med. 241, 860 (1949).
53. Lickint, F. "Lebercirrhose u. Tabak". Klin. Wschr. 1935, I, 270.
54. Lillie, R. D., F. S. Daft and W. H. Sebrell: Publ. Health Rep. 56, 1255; (1941).
55. Loll, H. u. Hielscher, A. Ärztl.Forschg. 12 (1958); I, 591.
56. Lowry, J. V. a) F. S. Daft, W. H. Sebrell, L. L. Ashburn and R. D. Lillie: "Treatment of dietary liver cirrhosis in rats with choline and casein. Publ. Health Rep. 56, 2216 (1941)

57. Mallory
b) L. L. Ashburn, F. S. Daft and W. H. Sebrell: Quart. J. Stud. Alcohol 3, 168; (1942).
a) Amer. J. Path. 1, 110 (1925).
b) and Parker jr.: "Mikrochem. Nachweis von Kupfer bei Pigmentcirrhose". Amer. J. Path. 7 (1931).
58. Meister
J. Biol. Chem. Baltimore 210 (1954): 17.
59. Merten, R.
Ärztl. Forschung 12 (1958), I, 325.
60. Meyenburg v. u. Robert
"Über Lebercirrhose, insbesondere über ihre Häufigkeit u. Ätiologie". Schweiz. med. Wschr. 1932, Nr. 23.
61. Molander
Zit. n. Ivanyi, J., Wien. Z. inn. Med. 39, 242 (1958).
62. Moon, V. H.
"Experimentelle Lebercirrhose u. ihre Beziehungen zur Ätiologie der menschl. Cirrhose". Klin. Wschr. 1934, II, 1489; 1521.
63. Morrione, T. G.
"Quantitative study of collagen content in experimental cirrhosis". J. of exper. Med. 85, 217; (1947).
64. Moschcowitz, E.
"Laënnec cirrhosis". Arch. pf Path. 45, 187 (1948).
65. Munck, K.
"On the importance of the treatment of fatty liver". Acta med. Scand. (Stockholm) 136, Suppl. 234, 257 (1949).
66. Müller, A. H.
a) "Gedanken zur Ätiologie der Lebercirrhose". Dtsch. med. Wschr. 1947, 192.
b) Sternberg, Wiborg, 1926: Zit. n. K. Beckmann, Hdb. inn. Med. II, 3. Bd., 4. Auflage.
67. Naunyn
"Lebercirrhose". Verh. dtsch. path. Ges. 1904, 59.
68. Nonnenbruch
"Weitere Untersuchungen zur Leberpathologie (Leberinsuffizienz u. Coma hepaticum)". Zbl. inn. Med. 1939, Nr. 13.
69. Novikoff, A. B. and R. van Potter: "Biochemical studies on regenerating liver". Z. of biol. Chem. 137, 223 (1948).
70. Nürnberger, F.
"Über die Wirkung von Wein auf die Leber im Tierexperiment". Aus "Die Weinwissenschaft", Beilage zu "Der deutsche Weinbau", 15. Jahrg., Nr. 3, März 1960.

71. Oswald, H., Paul G. Günther u. W. Lorenz: "Über den Einfluß von Röntgenkörperbestrahlung auf die Aktivität der Milchsäuredehydrogenase sowie Glutaminsäure-Oxallessigsäure- u. Glutaminsäure-Brenztraubensäure-Transaminase im Blutserum bei Ratten". Strahlentherapie 109, 331, 1959.
72. Pages, P. Congr.internat. pour l'étude sci. du vin et du raisin, 1957.
73. Patek Zit. n. K.Beckmann, Hdb.inn.Med. II, 3.Bd., 4. Auflage, S.824 ff.
74. Pollard, H. M. and M. Block "Association of hepatic insufficiency with chronic ulcerativ colitis". Arch.int. Med. 82, 159 (1948).
75. Pupier, Z. "Action des Boissons dites spiritueuses sur le foie". Arch.physiol., Paris, 417 f. 1888.
76. Ratnoff, O. D. and A. J. Patek jr.: "Natural history of laënnec's cirrhosis of the liver". Medicine 21, 207 (1942).
77. Richterich, R. a) "Enzymopathologie"; Springer-Verlag Berlin, 1958.
b) "Pathophysiologie u. klinische Bedeutung der Plasma-Transaminasen", aus "Röntgen und Laboratoriumspraxis", Verlag S. Hirzel, Stuttgart; Bd. XIII, Mai 1960, Nr. 5, S. 75 f.
78. Ritis, de F. Zit. n. R. Richterich, "Enzymopathologie", Springer-Verlag Berlin 1958, S. 555.
79. Rössle, R. u. R. Ammon "Experimentelle Lebercirrhose u. Takata-Reaktion". Congr.internat. de l'insuffisance hépatique, Vol. II, 121, Vichy 1937.
80. Sâglam, T. "Sur le traitement de la cirrhose hépatique". Schweiz. med. Wschr. 1949; 497.
81. Schindel "Chron. Kupfervergiftungen u. Kupffer'sche Sternzellen". Beitr.path. Anat. 87 (1931).
82. Schlenck u. Snell Zit. n. R. Richterich, "Enzymopathologie", Springer-Verlag Berlin 1958, S. 184.
83. Schmidt, E., Schmidt, F. W. et al.: Klin. Wschr. 36, 172 (1958).
84. Schön, H., Steidl, E. Klin. Wschr. 35, 354 (1957).

85. Schönheymer, R. u. W. Herkel: "Über die Bedeutung des Kupfers für die Lebercirrhose". Klin. Wschr. 1930, II, 1449.
86. Steigmann, F. "Efficacy of lipotropic substances in treatment of cirrhosis of liver". J. Amer. med. Assoc. 137, 239 (1948).
87. Vogt, E. "Weinchemie u. Weinanalyse". Hdb.d. Kellerwirtschaft III, Verlag E. Ulmer, Stuttgart 1953; S.272 ff.
88. Voegtlin, W. L. a) W. R. Broz, W. E. Tupper and M. M. Robinson: "Liver function in chronic alcoholic patients". Gastroenterology 13, 391;
b) W. R. Broz and M. H. Moos: "Liver-function in chronic alcoholic patients". Gastroenterology 12, 184 (1949).
89. Wachtler, S. F., R. A. Donato: Dtsch. Arch. klin. Med. 204, 334 (1957).
90. Wahi, P. N. "Diet and cirrhosis of the liver". Arch. of Path. 47, 119 (1949).
91. Waterlow Zit. n. Schmidt, E., Klin. Wschr. 36, 172 (1958).
92. Weber, F. P., H. Huber "Idiopathische Lebercirrhose im Erwachsenenalter". Dtsch. med. Wschr. 1939, II, 1716.
93. Wróblewski, F. a) u. La Due, J. S.: Proc. Soc. exp. Biol. N. Y. 91 (1956) 569.
b) u. La Due, J. S.: Ann. intern. Med. 45 (1956) 801.
c) u. La Due, J. S.: Circulation (New York) 9; 871 (1955).
d) u. La Due, J. S.: Ann. int. Med. 43, 345 (1955).
94. Zimmermann, J. "Weinwissenschaft", Beilage zu "Der deutsche Weinbau", Nr.2, 1960.

Besonderen Dank schulde ich meinem Referenten, Herrn Professor Dr. Dr. Günther Gillissen, der mir die Ausfertigung dieser Arbeit auftrag und mich sowohl im Experiment als auch in der Theorie wissenschaftlich betreute.

Auch bedanke ich mich recht herzlich bei Fräulein E. Heusel für die freundliche Hilfe im Laboratorium, insbesondere für die Durchführung der statistischen Berechnungen. Ebenso danke ich allen, die mir liebenswürdigerweise beratend und helfend gefällig waren.

LEBENS LAUF

Am 22. August 1932 wurde ich als Sohn des Gastwirtes Philipp Neßling (geb. 22.7.1890) und dessen Ehefrau Margarethe, geb. Traudt (geb. 29.4.1911), in Pirmasens/Pfalz geboren. Ich wurde evangelisch getauft.

Die Kinderjahre verlebte ich teils bei den Eltern, teils bei nahen Verwandten.

Ostern 1939 wurde ich in die Volksschule Pirmasens aufgenommen. Wegen kriegsbedingter Evakuierung beendete ich das erste Schuljahr in Bad Dürkheim; die zweite Klasse besuchte ich dann in Mannheim. Ende 1940 kehrten wir wieder nach Pirmasens zurück, wo ich die dritte und vierte Volksschulklasse besuchte. 1943 trat ich in die damalige NPEA am Donnersberg, Weierhof bei Mannheim, über. Gegen Kriegsende wurde ich mit der Schule nach Backnang evakuiert. Weihnachten 1944 wurde ich in Neustadt a.d. Weinstr. mit einem jüngeren Bruder bei einem Fliegerangriff verschüttet. Daraufhin wurden wir nach Bad Kissingen gebracht. Im Sommer 1945 kam ich wieder in die Pfalz zurück. Die Familie mußte in Saalstadt/Ldkr. Pirmasens Wohnung nehmen. Von einem Besuch höherer Schulen ausgeschlossen, wurde ich wieder in die Volksschule eingewiesen. Nach Schulentlassung bot sich keine Ausbildungsmöglichkeit. Ich arbeitete deshalb ein Jahr als landwirtschaftlicher Gehilfe. Dann konnte ich in das Staatliche Pädagogium zu Kaiserslautern aufgenommen werden, zunächst als Internats-, später als Fahrschüler, nachdem die Familie wieder in Pirmasens zuziehen durfte. Im März 1953 legte ich die Reifeprüfung ab.

Das erwünschte Medizinstudium konnte ich jedoch zunächst nicht aufnehmen. Entsprechend einem Angebot von dritter Seite verbrachte ich ein halbes Jahr als kaufmännischer Volontär und begann dann im WS 1953/54 das wirtschaftswissenschaftliche Studium an der Universität Frankfurt/Main. Während der Semesterferien arbeitete ich regelmäßig als Werkstudent. Im SS 1955 wechselte ich an die WiHo Mannheim über, entschloß mich aber dann doch zu einem Studienwechsel und immatrikulierte zum WS 1955/56 an der Mediz.Fakultät der Universität Mainz. Meinen Krankenpflegedient leistete ich am Städt. Krankenhaus Pirmasens ab. Während der Ferien arbeitete ich als Werkstudent bei der BASF Ludwigshafen/Rh., wo ich bis zum "Chemie-Fachwerker" avancierte. Mein Physikum legte ich im April 1959 ab. Einen ersten Teil meiner Famulaturzeit absolvierte ich am Kreiskrankenhaus Dahn/Pfalz (Chirurgie u. Geb.-Hilfe). Im WS 1959/60 studierte ich an der Freien Universität Berlin, kehrte dann aber wieder nach Mainz zurück, um im Verlaufe des SS 1960 eine Dissertation auszuarbeiten.

Mein Staatsexamen beabsichtige ich im SS 1962 abzulegen.

